

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Determinantes principales de la función diastólica del ventrículo derecho

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María de las Candelas Pérez del Villar Moro

Directores

**Javier Bermejo Thomas
Pedro Luis Sánchez Fernández
Francisco Fernández-Avilés Díaz**

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Tesis Doctoral

**Determinantes principales de la función diastólica
del ventrículo derecho**

M^a de las Candelas Pérez del Villar Moro

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Tesis Doctoral

**Determinantes principales de la función diastólica
del ventrículo derecho**

M^a de las Candelas Pérez del Villar Moro

Madrid, 2015

Directores

Dr. Javier Bermejo Thomas

Dr. Pedro Luis Sánchez Fernández

Prof. Dr. Francisco Fernández-Avilés Díaz

Don Javier Bermejo Thomas, profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid, Don Pedro Luis Sánchez Fernández, profesor asociado de la Universidad de Salamanca y Don Francisco Fernández-Avilés, Catedrático de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN

Que Doña M^a de las Candelas Pérez del Villar Moro, Licenciada en Medicina por la Universidad de Salamanca, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “*Determinantes Principales de la Función Diastólica del Ventrículo Derecho*” que presenta como Tesis Doctoral para alcanzar el grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Y para que conste, firmamos la presente en Madrid, a 22 de mayo de 2015.

Dr. Javier Bermejo Dr. Pedro L. Sánchez Prof. Dr. Francisco Fernández-Avilés

A mi hermano Luis

Agradecimientos

Deseo con estas líneas expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que han hecho posible este trabajo, a todos los que me han ayudado a llegar hasta aquí y me han brindado la oportunidad de que sea el comienzo de una nueva etapa.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Javier Bermejo su inmensa dedicación a este proyecto. Su ejemplo y su capacidad docente han hecho de estos años una experiencia verdaderamente enriquecedora que me ha abierto las puertas de un mundo fascinante. Quiero plasmar en estas líneas mi admiración por su vocación investigadora y por haber hecho de la imagen cardíaca una herramienta muy valiosa para valorar la fisiología cardiovascular.

Al Dr. Pedro Luis Sánchez quiero agradecerle el haber detectado en mí la inquietud por la investigación básica y el haberme ayudado a encontrar la mejor oportunidad. Es imposible describir con palabras su apoyo en tantos y tan difíciles momentos.

Al Prof. Francisco Fernández Avilés transmitirle mi más sincero agradecimiento y admiración por su forma de entender la cardiología actual y por intentar cada día integrar en ella la investigación básica y traslacional. Sin su confianza y su generosidad este trabajo hubiera sido inimaginable.

Agradecer a todo el equipo con el que he compartido cada miércoles en el Pabellón de Cirugía Experimental su implicación y su profesionalidad. Quiero de forma muy especial agradecer al Prof. Carlos Antoranz su confianza y sus buenos consejos, fundamentales en la culminación de esta Tesis. Al Dr. Daniel Rodríguez su dedicación y su capacidad para encontrar siempre la solución. A la Dra. Mar Desco todo lo que me ha enseñado y lo que hemos aprendido juntas.

Me gustaría agradecer a todo el grupo de Cardiología No Invasiva del Hospital Gregorio Marañón su amistad, su constante apoyo y su ayuda en tantos momentos. De

forma muy especial quiero agradecer a la Dra. Raquel Yotti su interés, su constante estímulo y ejemplo, y su enriquecedora discusión sobre los resultados de este manuscrito. Al Dr. Pablo Martínez-Legazpi su ilusión, su capacidad de escuchar y de hacer fácil lo más difícil. A Dña. Yolanda Benito y Dña. Alicia Barrio su exquisita forma de trabajar, su cariño y su ilusión por hacer las cosas bien. Quisiera extender mi agradecimiento al Dr. Juan Ortuño y a la Dra. María Jesús Ledesma por su colaboración y el apoyo técnico en el análisis geométrico de los resultados.

Quiero terminar estas líneas con el agradecimiento más especial a mi familia. Su ejemplo va impreso en este manuscrito. A mis padres por su maravillosa forma de entender la naturaleza. A mi madre por su inmensa generosidad. A mi padre por su capacidad de buscar siempre una respuesta. A mi hermano Luis por su ya eterna sonrisa, por su ejemplo de superación, por esas inolvidables tardes con R y por demostrar que es posible hacer investigación incluso en el peor de los escenarios. A Luis Miguel por hacerme sonreír cada día, por tirar de mí y convencerme de que merece la pena seguir creciendo.

Resumen

Cada vez más evidencia demuestra la importancia de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho en el ámbito clínico. Sin embargo, múltiples aspectos de las bases mecánicas de la diástole ventricular derecha siguen siendo desconocidos. La mayor parte del llenado ventricular derecho tiene lugar en las fases iniciales de la diástole y, al igual que en el ventrículo izquierdo, la relajación y el comportamiento pasivo de la cámara deben determinar la despresurización y el llenado rápido durante esta fase. Sin embargo, el papel de dichas propiedades nunca ha sido cuantificado en el ventrículo derecho.

Recientemente se ha demostrado que la aplicación de métodos numéricos de optimización multidimensional al análisis de datos de presión y volumen permite caracterizar las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo de forma más completa, exacta, y reproducible que con los métodos convencionales. Dicha metodología permite medir no sólo la rigidez sino también la contribución de las fuerzas de retroceso elástico a la despresurización ventricular. El presente trabajo se diseñó con el fin de aplicar esta misma metodología al estudio de la diástole del ventrículo derecho.

Por su disposición anatómica, la fisiología del ventrículo derecho está en parte condicionada por el fenómeno de interdependencia con el ventrículo izquierdo. Así, la geometría de la cámara puede modificar en parte las propiedades diastólicas. Por ello, otro objetivo de este estudio fue establecer el impacto de los cambios de la geometría septal sobre las propiedades pasivas del ventrículo derecho.

Con estos objetivos diseñamos un modelo porcino de intervención aguda en el que se obtuvieron señales de presión de alta fidelidad y conductancia así como secuencias ecocardiográficas tridimensionales del ventrículo derecho en 13 animales tras modulación inotrópica, sobrecarga aguda de volumen e inducción de fallo derecho por sobrecarga aguda de presión tras infusión de endotoxina. Adaptamos el algoritmo de optimización de

datos presión-volumen para obtener de forma integral todos los índices fundamentales que caracterizan la función de cámara del ventrículo derecho durante la diástole: la constante de relajación activa y los parámetros que definen las propiedades pasivas del ventrículo derecho a ambos lados de su volumen de equilibrio (rigidez y retroceso elástico). Esta metodología nos permitió cuantificar por primera vez la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado precoz del ventrículo derecho en términos de trabajo de llenado. Utilizando post-procesado geométrico de las imágenes ecocardiográficas tridimensionales valoramos la influencia de los cambios conformacionales del septo sobre las propiedades pasivas ventriculares.

Fue posible desacoplar los componentes activo y pasivo de la presión del VD en todas las situaciones. Se observó que el ventrículo derecho se contrajo por debajo de su volumen de equilibrio en más de un 75% de los conjuntos de datos, de tal forma que las fuerzas de retroceso elástico generaron presión sub-atmosférica al inicio de la diástole en condiciones basales [-3 (-4 to -2) mm Hg]. Demostramos que al inicio de la diástole el componente pasivo de la presión del ventrículo derecho toma valores negativos y favorece la despresurización ventricular porque el volumen telesistólico cae por debajo del volumen de equilibrio. Esta presión negativa corresponde a la presión de succión generada por retroceso elástico. La magnitud de esta presión de succión correlacionó con un tiempo de relajación isovolumétrica más corto, un mayor llenado rápido y una menor presión auricular derecha (todos $p < 0.05$). En términos de trabajo, la contribución relativa del retroceso elástico al llenado rápido del VD fue del mismo orden de magnitud que el ejercido por el vaciamiento de la aurícula derecha.

El efecto de las intervenciones hemodinámicas sobre el comportamiento pasivo del ventrículo derecho durante la diástole estuvo modulado fundamentalmente por cambios en la posición de los volúmenes operativos con respecto al volumen de equilibrio. Así, la infusión de esmolol abolió la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado como consecuencia del incremento en el volumen telesistólico. Durante la sobrecarga de presión aguda secundaria a la administración de endotoxina, la contribución del retroceso elástico se comportó de forma bifásica, disminuyendo en las fases iniciales, para recuperarse en fase tardía. Esta respuesta se relacionó con las alteraciones en la curvatura septal inducidas por cambios en el gradiente de presión transeptal. La constante de retroceso elástico y la de rigidez ventricular derecha estuvieron estrechamente relacionadas ($R=0.69$).

El método de análisis también mostró que en ocasiones la relajación no se completó al final de la diástole generando tensión activa residual. Esto estuvo en relación con un alargamiento de la constante de relajación durante la sobrecarga de volumen y con un aumento de la frecuencia cardíaca durante la administración de endotoxina.

Los resultados del presente trabajo suponen la caracterización más completa de la función diastólica de la cámara del ventrículo derecho disponible hasta la fecha. Por primera vez se cuantifica contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado precoz del ventrículo derecho desacoplando *in vivo* el efecto de la relajación. Demostramos así que el ventrículo derecho funciona como una bomba de succión. Haciendo uso de un fuerte retroceso elástico, el ventrículo derecho aprovecha la energía de la contracción para facilitar el llenado. El retroceso elástico, a su vez, está modulado por las condiciones inotrópicas y por los cambios conformacionales de la cámara secundarios a fenómenos de interdependencia ventricular.

Abstract

Increasing evidence demonstrates the importance of systolic and diastolic function of the right ventricle (RV) in the clinical setting. However, the major physiological determinants of RV diastolic function remain poorly understood. Almost all right ventricular filling occurs at early diastole and, as in left ventricle, relaxation and passive chamber properties determine depressurization and rapid filling during this phase. However, the exact magnitude of these properties has never been quantified *in vivo* in the RV.

Recently it has been shown that applying global optimization numerical methods for analyzing ventricular pressure and volume (PV) data allows a more fully, accurate and reproducible characterization of left ventricular diastolic properties than conventional methods. This methodology is able to characterize not only stiffness but also the contribution of elastic restoring forces to ventricular depressurization. The present study was designed to apply this methodology to the study of right ventricular diastole. The physiology of the right ventricle chamber is partly conditioned by the phenomenon of interdependence. Thus, alteration of chamber geometry may partially modify RV diastolic properties. Therefore, the impact of changes in the septal geometry on the passive properties of the right ventricle was also addressed.

In order to assess these objectives, we designed a porcine model of acute intervention. High fidelity pressure and conductance signals and three-dimensional echocardiographic sequences of the RV were obtained in 13 animals after inotropic modulation, acute volume overload, and during RV pressure overload and acute right heart failure induced by endotoxin infusion. The global optimization algorithm was adapted to the RV PV data analysis to obtain all the key indices that characterize RV diastolic function. We obtained the relaxation constant and the parameters defining the passive properties of the RV on both sides its equilibrium volume (constants of stiffness

and elastic recoil). This methodology allowed us to quantify the contribution of elastic recoil to early right ventricular filling in terms of filling work. Using three-dimensional echocardiographic images geometric post-processing we studied the influence of geometrical changes of the ventricular septum on passive properties.

Full decoupled active and passive pressure curves were obtained in all the experimental settings. We observed that the RV contracted below the equilibrium volume in > 75% of the datasets. Consequently, elastic recoil generated strong sub-atmospheric passive pressure at the onset of diastole [-3 (-4 to -2) mm Hg at baseline]. Once RV end-systolic volume fell under its equilibrium volume, passive diastolic pressure component became negative and promotes ventricular depressurization, a suction pressure generated by elastic recoil. Stronger restoring suction pressure were related to shorter isovolumic relaxation periods, higher rapid filling fractions, and lower atrial pressures (all $p < 0.05$). The relative contribution of elastic recoil to rapid ventricular filling was of the same order of magnitude as the work employed emptying the right atrium.

The hemodynamic effects of interventions were primarily modulated by the displacement of operating volumes relative to the equilibrium volume. By this mechanism, esmolol reduced and sometimes abolished restoring forces due to end-systolic volume increase. During acute pressure overload, restoring forces initially decreased, but recovered at advanced stages. This biphasic response was related to alterations of septal curvature induced by changes in the diastolic LV-RV pressure balance. The constant of elastic recoil was closely related to the constant of passive stiffness ($R = 0.69$).

During volume overload and RV endotoxin failure we sometimes observed incomplete relaxation, responsible for generating residual active tension at end-diastole. During volume overload, residual active pressure at end-diastole was related to relaxation lengthening, whereas filling time shortening due to tachycardia explained that RV did not complete relaxation at this moment.

The results of this study provide the most complete characterization of diastolic function of the right ventricle found in the literature. For the first time, the contribution of elastic recoil to RV early filling was measured *in vivo*, decoupling its effect from relaxation, showing that RV works as a suction pump. By means of strong recoil, the right ventricle uses contraction energy to facilitate filling. Besides, elastic recoil is modulated

by inotropic conditions and conformational changes associated with ventricular chamber interdependence.

Fuentes de Financiación

La presente Tesis Doctoral se ha desarrollado en el marco de investigación del Programa 1: "*Adverse Ventricular Remodelling*" de la Red de Investigación Cardiovascular (RIC) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (RD12/0042), Ministerio de Ciencia e Innovación. El trabajo realizado forma parte del proyecto "*Caracterización de las propiedades diastólicas intrínsecas del ventrículo izquierdo y derecho mediante nuevos métodos de análisis de señal e imagen cardiovascular*" financiado por el ISCIII (PI12/02885) cuyo investigador principal es el Dr. Bermejo y del que la doctoranda es investigador colaborador. La doctoranda ha disfrutado de los siguientes contratos de investigación: *Beca Post-MIR de Promoción de la Investigación* (Fundación de Investigación Biomédica Gregorio Marañón) (2012), *Contrato de Formación en Investigación "Rio Hortega"* (2013-2014) (CM12/0273; ISCIII) y *Contrato de Investigación PostMir* financiado por la Red de Investigación Cardiovascular (2015-).

Abreviaturas

<i>AD</i>	Aurícula derecha
<i>ADP</i>	Adenosin bifosfato
<i>ATP</i>	Adenosin trifosfato
<i>AV</i>	Aurículo-ventricular
<i>AVT</i>	Apertura de la válvula tricúspide
<i>BLUEs</i>	“ <i>Best linear unbiased estimators</i> ” (estimadores lineales no sesgados)
$[Ca^{2+}]_i$	Concentración intracelular del catión calcio
<i>CVP</i>	Cierre de la válvula pulmonar
<i>DE</i>	Desviación estándar
<i>ETX</i>	Endotoxina
dP/dt_{min}	Valor mínimo de la derivada temporal de la presión ventricular
dP/dV	Derivada de la presión ventricular con respecto al volumen (rigidez)
dV/dP	Derivada del volumen ventricular con respecto a la presión (complianza)
<i>FC</i>	Frecuencia cardíaca
<i>FEVD</i>	Fracción de eyección del ventrículo derecho
<i>G</i>	Conductancia eléctrica
G_p	Conductancia paralela
<i>GC</i>	Gasto cardíaco
<i>IC</i>	Intervalo de confianza
<i>IL</i>	Interleucina

IT	Insuficiencia tricúspide
\hat{P}	Presión ventricular estimada
P_a	Componente activo de la presión ventricular
P_p	Componente pasivo de la presión ventricular
P_0	Presión en el momento del cierre de la válvula pulmonar
PAD	Presión auricular derecha
P_{max}	Presión ventricular máxima
P_{min}	Presión ventricular mínima
$PRSW$	“ <i>Preload-recruitable stroke work</i> ” (trabajo reclutable por la precarga)
PV	Presión-volumen
PVC	Presión venosa central
ρ	Resistividad eléctrica
R	Resistencia eléctrica
RM	Resonancia magnética
R_{ic}	Coefficiente de correlación intraclase
R_{rm}	Coefficiente de correlación intra-sujeto para medidas repetidas
$RPVTD$	Relación presión-volumen telediastólica
$RPVTS$	Relación presión-volumen telesistólica
$SDRA$	Síndrome de distrés respiratorio agudo
$TAPSE$	“ <i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i> ” (excursión sistólica del anillo tricúspide)
TD	Telediástole
TF	Tetralogía de Fallot
τ	Constante de relajación isovolumétrica
τ_{log}	Constante de relajación logística
TLR	Receptores “ <i>Toll-like</i> ”

$TNF-\alpha$	Factor de necrosis tumoral α .
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
ρ	Resistividad eléctrica
R	Resistencia eléctrica
<i>REML</i>	Método de máxima verosimilitud restringida
<i>RVP</i>	Resistencias vasculares pulmonares
S_-	Constante de retroceso elástico
S_+	Constante de rigidez
<i>SDRA</i>	Síndrome de distrés respiratorio agudo
<i>SERCA</i>	ATPasa del retículo sarcoplásmico
<i>SW</i>	“ <i>Stroke work</i> ” (trabajo latido)
V_0	“Volumen de equilibrio”, volumen ventricular a presión pasiva cero.
<i>VCI</i>	Vena cava inferior
V_d	Asíntota de volumen “muerto”
<i>VD</i>	Ventrículo derecho
V_m	Asíntota de volumen máximo
<i>VTD</i>	Volumen telediastólico
<i>VTs</i>	Volumen telesistólico
<i>VI</i>	Ventrículo izquierdo
<i>WIA</i>	“ <i>Wave Intensity Analysis</i> ” (análisis de intensidad de ondas)
W_{lrr}	Trabajo realizado por el gradiente de presión entre el VD y la AD durante el llenado rápido
W_{AD}	Trabajo de vaciando de la aurícula derecha
W_{VD}	Trabajo de llenado del ventrículo derecho

Índice abreviado

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	HIPÓTESIS	67
3.	OBJETIVOS.....	69
4.	MÉTODOS.....	71
5.	RESULTADOS	95
6.	DISCUSIÓN.....	117
7.	CONCLUSIONES.....	139
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	141

Índice general

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Perspectiva histórica de la función del ventrículo derecho.....	4
1.2	Impacto clínico del fallo ventricular derecho.....	8
1.2.1	Cardiopatía isquémica.....	9
1.2.2	Tromboembolismo pulmonar.....	10
1.2.3	Sepsis	11
1.2.4	Síndrome de distrés respiratorio	11
1.2.5	Cirugía cardíaca	11
1.2.6	Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda	12
1.2.7	Trasplante cardíaco	13
1.2.8	Cardiopatías congénitas	14
1.2.9	Hipertensión arterial pulmonar	16
1.2.10	Enfermedad tromboembólica crónica	17
1.2.11	Enfermedades pulmonares primarias	18
1.3	Desarrollo y anatomía del ventrículo derecho.....	19
1.3.1	Embriología y circulación fetal.....	19
1.3.2	Anatomía el ventrículo derecho	21
1.3.3	Fisiología del ventrículo derecho y acoplamiento con la circulación pulmonar.....	25
1.4	Función diastólica del ventrículo derecho.....	27

1.4.1	Bases moleculares y mecánicas de la relajación.....	28
1.4.2	Bases moleculares de las fuerzas pasivas	30
1.4.3	Caracterización invasiva de la función diastólica del VD	34
1.4.4	Concepto de trabajo de llenado ventricular	54
1.5	Adquisición de curvas de presión-volumen.	56
1.5.1	Transductores de presión.	57
1.5.2	Conductancia.....	60
1.6	Aproximación no invasiva a la función diastólica del VD.....	64
2.	HIPÓTESIS	67
3.	OBJETIVOS.....	69
3.1	Objetivo general	69
3.2	Objetivos específicos.....	69
4.	MÉTODOS.....	71
4.1	Consideraciones éticas	71
4.2	Procedimiento experimental.....	71
4.3	Intervenciones hemodinámicas	73
4.3.1	Modulación inotrópica	74
4.3.2	Aumento de la precarga	74
4.3.3	Sobrecarga aguda de presión y disfunción ventricular derecha.....	75
4.4	Justificación del modelo.....	75
4.5	Adquisición de señales	76
4.6	Digitalización y sincronización de señales.....	77
4.7	Procesado de señales hemodinámicas	77
4.7.1	Análisis de las curvas PV (sístole).....	77
4.7.2	Análisis integral de las curvas PV (diástole)	79
4.7.3	Trabajo de llenado.....	85

4.8	Reconstrucción de la geometría del VD y análisis de curvatura del septo interventricular	89
4.9	Análisis estadístico	93
5.	RESULTADOS	95
5.1	Respuesta hemodinámica a las intervenciones.....	95
5.2	Impacto de las intervenciones sobre la función diastólica.	98
5.3	Caracterización del trabajo de llenado del VD. Impacto de la presión de succión elástica en el llenado rápido del VD.	107
5.4	Efectos de la curvatura en el fenómeno de interdependencia ventricular al inicio de la diástole.....	108
5.5	Acuerdo del método de optimización con los métodos convencionales.....	112
5.6	Impacto del modelo de relajación en la estimación de las fuerzas de retroceso elástico.....	114
6.	DISCUSIÓN.....	117
6.1	Interacción de la relajación y del retroceso elástico durante llenado rápido en el VD	119
6.2	Mecanismos de llenado del ventrículo derecho	124
6.3	Relajación.....	126
6.4	¿Es diferente el fenómeno de succión en el VD que en el VI?	128
6.5	Interdependencia, geometría del septo y retroceso elástico	129
6.6	Implicaciones clínicas	131
6.7	Limitaciones	136
7.	CONCLUSIONES.....	139
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	141

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha puesto de manifiesto el impacto pronóstico de la función del ventrículo derecho (VD) en múltiples escenarios clínicos.¹ Sin embargo, muchos aspectos acerca de la fisiopatología del fallo ventricular derecho son todavía mal conocidos.²

Desde un punto de vista mecánico, la función del VD es recibir el retorno venoso sistémico para bombearlo posteriormente a las arterias pulmonares. La función del VD como bomba está determinada no sólo por sus particulares características estructurales, geométricas y mecánicas, sino también por su interacción con el ventrículo izquierdo (VI) y por las características hemodinámicas del árbol vascular pulmonar al que está acoplado. Estos aspectos no sólo determinan la función del VD durante la sístole, sino también durante la diástole.

La presión ventricular durante la diástole está gobernada principalmente por dos fenómenos. La relajación es el fenómeno activo que traduce el proceso de desacoplamiento de los puentes miofibrilares a nivel de las sarcómeras cardíacas. El comportamiento mecánico pasivo deriva de la deformación ventricular (rigidez y retroceso elástico).

En la actualidad, la herramienta de referencia para caracterizar el funcionamiento de ambas cámaras ventriculares *in vivo* es el análisis de datos simultáneos de presión y volumen (PV) ventricular obtenidos durante maniobras de modulación de la precarga.^{3,4} La compleja geometría del VD ha dificultado la obtención de volúmenes ventriculares de forma exacta limitando la aplicación de esta metodología al estudio de la función del VD hasta el desarrollo y aplicación de la teoría de la conductancia a principios de los años 80.^{5,6}

La posibilidad de obtener datos PV en el VD se utilizó inicialmente para extrapolar los métodos de análisis ya validados en el VI.⁷ De forma característica, los métodos clásicos de análisis de las propiedades diastólicas ventriculares necesitan centrarse en tiempos específicos de la diástole. Así, la relajación se caracteriza ajustando matemáticamente la relación presión-tiempo durante el periodo de relajación isovolumétrica,^{8,9} asumiendo que la contribución de las propiedades pasivas es despreciable o constante en ese momento. Por otra parte, la rigidez se estima mediante el ajuste de la relación PV al final de la diástole asumiendo que la relajación en ese momento ya se ha completado.^{8,10} Si estas asunciones han mostrado ya múltiples limitaciones a la hora de caracterizar la función diastólica del VI, su aplicación al VD es todavía más controvertida dadas sus peculiares características mecánicas.^{11,12} Para entender el papel de cada una de estas fuerzas durante la diástole del VD son necesarios otro tipo de métodos para poder desacoplar el efecto de la relajación del comportamiento mecánico pasivo del VD.

Recientemente, nuestro grupo ha podido desarrollar y validar un nuevo método numérico de optimización global para el análisis de datos PV.¹³ A partir de las ecuaciones constitutivas de la diástole ya establecidas se obtienen índices de función diastólica más exactos y reproducibles mediante el ajuste multivariado de todos y cada uno de los datos PV de un conjunto de latidos. Este nuevo método permite desacoplar las propiedades mecánicas activas y pasivas sin necesidad de recurrir a ventanas temporales. Además, con este método es posible cuantificar la contribución relativa de cada una de estas fuerzas a la despresurización ventricular y al llenado rápido. Mediante este método hemos sido capaces de estimar por primera vez en órgano intacto la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al gradiente responsable del llenado del VI. Al utilizar la información de todo el ciclo cardíaco de uno o varios latidos, esta metodología no requiere la identificación del final del periodo isovolumétrico y es mucho menos sensible a la identificación exacta del final de la diástole. Estas características son especialmente ventajosas a la hora de valorar la función diastólica del VD.

Es conocido desde muy antiguo que el VD es capaz de generar presión negativa el inicio de la diástole, de forma más marcada que el VI.¹⁴ Este fenómeno de succión favorece el retorno venoso sistémico, facilita el llenado del VD y constituye una ventaja adaptativa.¹⁵ La aplicación del método de optimización al análisis de datos PV en el VD

permitirá caracterizar el fenómeno de succión del VD y cuantificar por primera vez la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado del VD.

La presente tesis doctoral fue diseñada con el objetivo de aplicar esta nueva metodología al análisis de datos PV en el VD y cuantificar así, por primera vez, la contribución relativa de las propiedades diastólicas intrínsecas al llenado del VD y caracterizar el fenómeno de succión del VD. Para ello diseñamos un modelo experimental de intervención aguda en el que se obtuvieron datos PV en el VD durante distintas maniobras hemodinámicas destinadas a modificar las condiciones de carga del VD. De forma simultánea, se adquirieron imágenes ecocardiográficas 3D del VD. Actualmente, las nuevas herramientas de imagen 3D permiten no sólo una cuantificación exacta del volumen ventricular derecho sino la obtención de información de la geometría de la cámara ventricular derecha con una alta resolución temporoespacial.¹⁶ El análisis geométrico del VD en términos de curvatura tenía como objeto relacionar las propiedades pasivas ventriculares con parámetros conformacionales del septo interventricular.

Con objeto de poner estos hallazgos en contexto, en esta Introducción se revisa brevemente la evolución histórica del conocimiento de la fisiología del VD. Además, se resume la evidencia que demuestra la importancia clínica que implica el conocimiento en detalle de la fisiología del VD. Seguidamente, se sintetizarán las bases fisiológicas de la función diastólica del VD. Para ello, se introducen primero los conceptos básicos de embriología, anatomía y del funcionamiento del VD como bomba. Posteriormente se revisan las bases moleculares que intervienen en los procesos de la diástole a nivel celular y subcelular. Finalmente, se discuten los métodos que se utilizan en la actualidad para la caracterización de la función diastólica del VD tanto a nivel experimental como clínico.

El trabajo experimental y computacional que recoge el presente documento ha sido posible gracias al trabajo conjunto de varias instituciones: el Área de Cardiología No Invasiva del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, el Instituto de Investigación Biomédica Gregorio Marañón, el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, el Departamento de Física Matemática y Fluidos de la UNED, el Departamento de Ingeniería Mecánica y Aeroespacial de la Universidad de California San Diego y el Grupo de Investigación de Tecnología de Imágenes Biomédicas de la Universidad Politécnica de Madrid.

1.1 Perspectiva histórica de la función del ventrículo derecho.

“Thus the right ventricle may be said to be made for the sake of transmitting blood through the lungs, not for nourishing them”.

“De Motu Cordis”. Sir William Harvey (1628).¹⁷

Hicieron falta tres siglos tras esta descripción para que el mundo occidental reconociera la importancia clínica de la función del VD. La evolución del pensamiento desde la antigüedad hasta el momento en que finalmente esta afirmación pudo sustentarse científicamente no es menos sorprendente.

El pueblo heleno abandonó el pensamiento mitológico aproximadamente en el s. IV a. C. En ese momento, Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.) estableció la medicina como una disciplina intelectual independiente, alejándola del pensamiento religioso, y desarrolló el concepto de salud humana como una situación de equilibrio u *homeostasis* entre los cuatro *humores* corporales. En el s. II, Galeno (130 – 199 d.C.) fue capaz de combinar el concepto hipocrático de salud humana con un amplio conocimiento anatómico adquirido tras numerosas disecciones animales construyendo así, con un importante matiz teleológico, su teoría sobre la circulación humana.

Influido por el concepto de alma de Platón, el cuerpo humano está constituido según Galeno en tres sistemas conectados: el cerebro y los nervios, responsables del pensamiento y las sensaciones; el corazón y las arterias, donde reside la energía vital; y el hígado y las venas, responsables de la nutrición y el crecimiento. Así, la sangre, formada en el hígado a partir del alimento que llega a través de la vena porta se distribuye por el VD y las grandes venas mediante un mecanismo de flujo y reflujo al resto del cuerpo donde se consume. Por otro lado, en el VI la sangre se mezcla con el aire inhalado “*pneuma*” y es impulsada a todo el cuerpo a través de las arterias. Según Galeno, la sangre del VI proviene directamente del VD a través de poros del septo interventricular. Esta sangre “*vital*” o arterial a diferencia de la “*natural*” o venosa tendría como fin llevar el “*espíritu vital*” a los tejidos periféricos (Figura 1.1)¹⁸

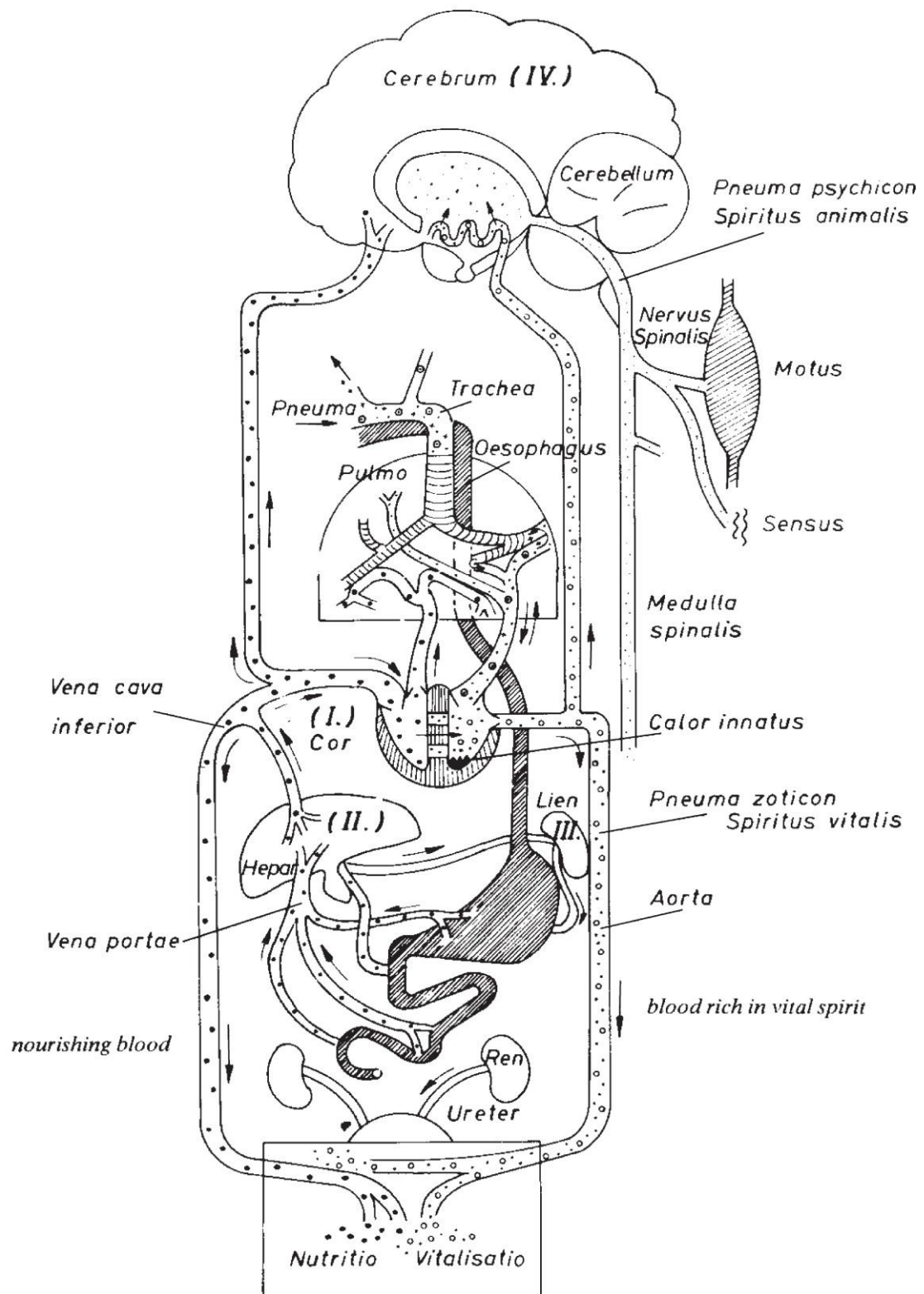


Figura 1.1. Esquema de la circulación sanguínea según Galeno. Figura tomada de Schultz SG., 2002.¹⁸

Mientras que en el mundo occidental la noción galénica de la circulación persistió durante catorce siglos, en oriente, en el s.XIII, el médico sirio Ibn al-Nafis (1213-1288) realizó importantes avances con respecto al esquema de Galeno. Su obra “*Comentario a la Anatomía del Canon de Avicena*” afirma de forma categórica que el septo interventricular es una estructura impermeable, carente de poros, y que por lo tanto no puede existir comunicación directa entre ambos ventrículos. Basándose en esta observación sustenta seguidamente que la única forma en la que la sangre puede llegar al VI, tras ser eyectada por el VD, es a través de la circulación pulmonar. Intuía así la existencia de algún tipo de comunicación entre la arteria y las venas pulmonares. Ibn al-Nafis sugiere la existencia de los capilares pulmonares 400 años antes que Marcelo Malpighi (1628 –1694) los describiera al microscopio.¹⁹

En Occidente, sin embargo, no es hasta el s. XVI cuando el médico español Miguel Servet (1511-1553) concluye:

“Fit autem communicatio haec non per parietem cordis medium, ut vulgo creditur, sed magno artificio a dextro cordis ventriculo, longo per pulmones ductu, agitatur sanguis subtilis: a pulmonibus praeparatur, flavus efficitur: et a vena arteriosa, in arteriam venosam transfunditur.” (“Sin embargo, esta comunicación no se realiza a través de la pared central del corazón, como comúnmente se cree, sino que, a través de un sistema muy ingenioso, la sangre fluye un largo recorrido a través de los pulmones”).

El hecho que esta descripción formara parte de un tratado teológico “*Christianismi Restitutio*” le costó la consideración de hereje y la muerte en la hoguera. Posteriormente, la teoría de que la sangre es capaz de recircular por el organismo fue compartida por coetáneos como Renaldus Columbus (1516-1559), Juan Valverde (1525–1587) o Andreas Vesalius (1514-1564). Por último, la verdadera revolución llegó en el momento que William Harvey (1578-1657) apoya dicha teoría con pruebas experimentales y no sólo en observaciones anatómicas en su obra “*Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*”.^{18,20}

A pesar del revolucionario hallazgo, en los siglos posteriores el estudio de la fisiología se centró en la caracterización de la función del VI. Durante gran parte del siglo XX, la percepción del VD como un mero conducto cuya finalidad es derivar la sangre a la circulación pulmonar estaba sustentada, por un lado, en datos experimentales a tórax abierto que mostraban aparentemente que el daño extenso de la pared lateral del VD no

provoca inestabilidad hemodinámica;²¹ y, por otro, en el hecho de que cirugía de Fontan fuera factible.^{22,23}

A principios de los 80, modelos experimentales de isquemia del VD a tórax cerrado demuestran las devastadoras consecuencias hemodinámicas de esta entidad despertando en ese momento el interés de la comunidad científica,²⁴ lo que fue desterrando paulatinamente la noción del VD como un mero conducto anatómico.

Desde entonces, en los últimos 30 años, se ha demostrado el impacto pronóstico de la función del VD en numerosos escenarios clínicos tanto agudos como crónicos (ver Sección 1.2).^{1,25} Como consecuencia de la evidencia creciente en este sentido, en 2006 el Instituto americano “*National Heart, Lung, and Blood Institute*” crea un grupo de trabajo específico dedicado al VD. En su manifiesto constituyente, este grupo define que el estudio de la fisiología del VD y de la circulación pulmonar ha de ser un tema de investigación traslacional prioritario cuyo último fin es promover el desarrollo de terapias dirigidas al fallo ventricular derecho.²

1.2 Impacto clínico del fallo ventricular derecho

El fallo ventricular derecho es un síndrome clínico complejo que puede resultar de cualquier alteración cardíaca, funcional o estructural, que conlleve una disminución en la capacidad del VD de llenarse y/o de eyectar sangre a la circulación pulmonar. Las manifestaciones clínicas fundamentales derivan del aumento de la presión venosa sistémica (edemas periféricos, ascitis, anasarca), de la disminución del gasto cardíaco (disnea, intolerancia al ejercicio) y de la mayor incidencia de arritmias (taquiarritmias auriculares o ventriculares).¹

La adaptación del VD a una determinada agresión es compleja y depende fundamentalmente del tipo de sobrecarga (sobrecarga de volumen, presión o constricción pericárdica), del tiempo de evolución de la misma (aguda o crónica) y el momento del desarrollo en la que aparece (congénita o adquirida) (Figura 1.2).

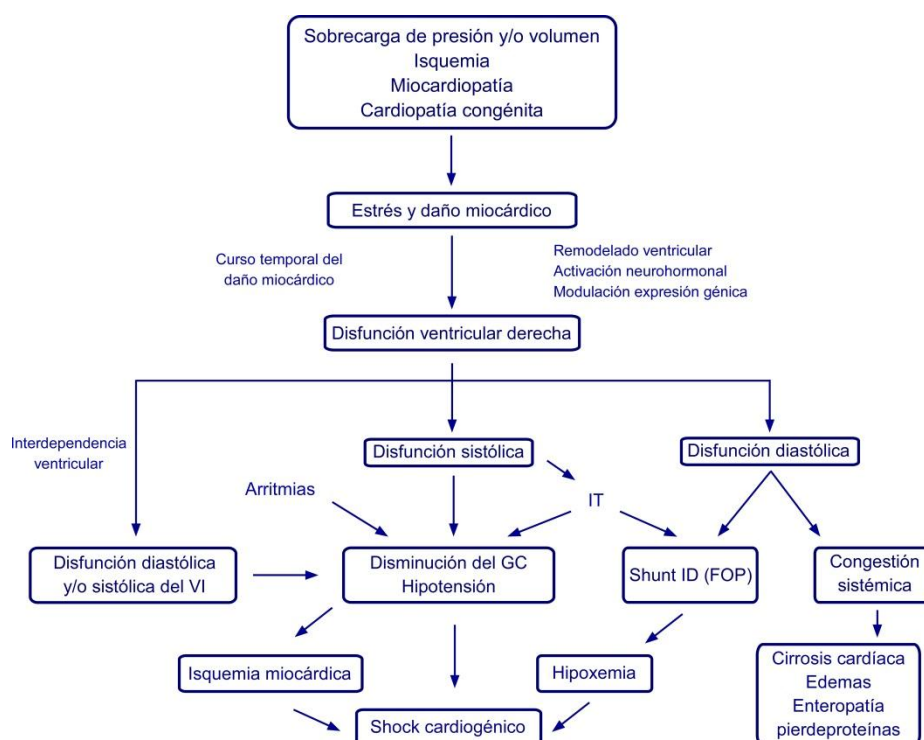


Figura 1.2. Fisiopatología del fallo ventricular derecho. IT: insuficiencia tricúspide; GC: gasto cardíaco; Shunt ID: cortocircuito izquierda-derecha; FOP: foramen oval permeable. Modificada de Haddad F., 2008.¹

En la actualidad, la evaluación de la función del VD se realiza fundamentalmente mediante ecocardiografía.²⁶ Sin embargo, tanto los parámetros que permiten evaluar la

función sistólica (TAPSE - *tricuspid annular plane systolic excursion*-, el cambio fraccional del área, la fracción de eyección del VD -FDVD- o la onda *S'* del Doppler tisular del anillo tricúspide) como los parámetros basados en ecocardiografía Doppler propuestos para evaluar la función diastólica del VD (el patrón Doppler de llenado transtricúspide y el Doppler tisular del anillo tricúspide) tienen grandes limitaciones dada su gran dependencia de la carga. A pesar de las limitaciones de los métodos utilizados en el ámbito clínico, en los últimos años ha sido posible demostrar cómo la disfunción ventricular derecha es un potente factor pronóstico en patologías cardiopulmonares tanto agudas (cardiopatía isquémica, tromboembolismo pulmonar, síndrome de distrés respiratorio, sepsis, perioperatorio de cirugía cardíaca) como crónicas (cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar)^{1,25} A continuación se detalla por patologías el impacto clínico de la disfunción ventricular derecha. Se resumen los datos de la literatura, todavía relativamente escasos, que muestran que la presencia de disfunción diastólica del VD determina el estado sintomático y el pronóstico de los pacientes en numerosas patologías.²⁷

1.2.1 *Cardiopatía isquémica*

La primera descripción del síndrome clínico asociado a un infarto inferior y de VD (hipotensión, ingurgitación yugular y ausencia de congestión pulmonar) se remonta a 1930.²⁸ A pesar de ello, en las siguientes cuatro décadas no se prestó atención a la afectación isquémica del VD como consecuencia de que la cauterización a tórax abierto de la pared libre del VD no implicaba inestabilidad hemodinámica significativa en modelos experimentales.²¹ A principios de los años 80 se describe por primera vez la severidad de las consecuencias hemodinámicas de la isquemia aguda del VD en presencia de un pericardio íntegro.²⁵

La afectación isquémica del VD se caracteriza hemodinámicamente por la elevación desproporcionada de la presión en la aurícula derecha (AD), que en muchos casos supera el valor de la presión capilar pulmonar (PCP), acompañada de la caída del gasto cardíaco. De forma característica la presión en la AD (PAD) adopta un patrón que consiste en un seno “y” profundo, mayor o igual que el seno “x”, reflejando una severa disminución de la complianza del VD. Dicho patrón constituye un signo muy específico de isquemia de VD en el contexto de un síndrome coronario agudo (Figura 1.3).^{29,30} La

presencia de este patrón traduce una disfunción diastólica muy severa y una situación hemodinámica más adversa que asocia una gran mortalidad.³¹

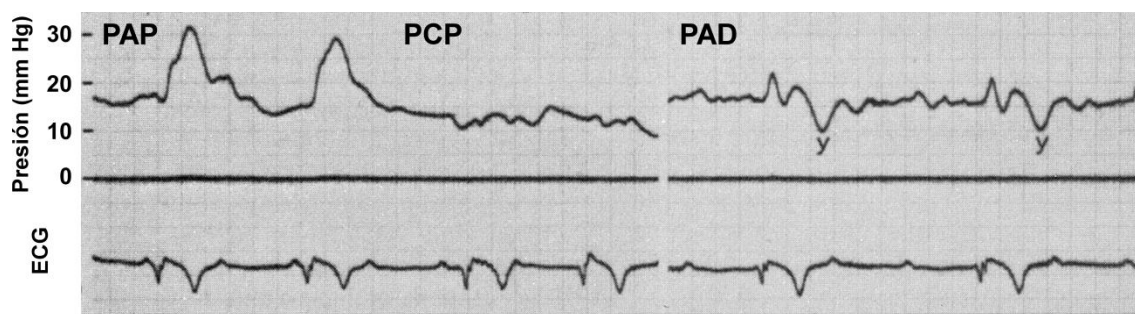


Figura 1.3. Trazados de presión obtenidos con un catéter de Swan-Ganz en un paciente con un infarto inferior y de ventrículo derecho. Se muestra la presión en la aurícula derecha (PAD), la presión en arteria pulmonar (PAP), presión capilar pulmonar (PCP) y el electrocardiograma (ECG). La PAD muestra un patrón en "W" con un seno "y" profundo con un valor medio de PAD superior a la PCP. Modificado de Lopez-Sendon J. 1981.³⁰

Por otro lado, la dilatación del VD en este contexto acentúa las consecuencias hemodinámicas de la interdependencia ventricular de tal forma que el desplazamiento del septo interventricular hacia el VI deteriora la complianza de este ventrículo. Así, a pesar de que la precarga del VI puede estar disminuida como consecuencia de la caída del gasto cardíaco derecho, es frecuente que las presiones telediastólicas del VI se encuentren elevadas en este contexto. La disfunción diastólica del VI empeora aún más la situación hemodinámica del paciente estableciéndose un círculo vicioso que presenta una elevada mortalidad.³²

La severidad de la situación hemodinámica secundaria a la isquemia del VD hace que la afectación del VD en un infarto agudo de miocardio de localización inferior aumente el riesgo de muerte, shock cardiogénico, arritmias ventriculares y bloqueo de alto grado.³³ En el manejo agudo de estos pacientes, además de una terapia de reperfusión lo más precoz posible y medidas de soporte inotrópico, es imprescindible un adecuado manejo del llenado del VD.²⁹

1.2.2 Tromboembolismo pulmonar

En el tromboembolismo pulmonar agudo la disfunción del VD es un predictor independiente de mortalidad precoz.³⁴ La detección de disfunción de VD subclínica, bien mediante ecocardiografía, tomografía computarizada o biomarcadores (troponina o péptidos natriuréticos) ha permitido establecer un grupo de pacientes de riesgo intermedio

que posiblemente se puedan beneficiar de tratamiento trombolítico.³⁵ Una adecuada caracterización de la diástole del VD puede permitir la identificación de marcadores de disfunción diastólica precoz que puedan ayudar a estratificar el riesgo así como dirigir y monitorizar el tratamiento de estos pacientes.

1.2.3 Sepsis

En torno al 60% de los pacientes con sepsis severa o shock séptico presentan algún grado de disfunción miocárdica^{36,37} y en aproximadamente un tercio de ellos se puede objetivar disfunción del VD lo que asocia un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.^{38,39} Estudios recientes indican que independientemente del grado de disfunción de VI, volúmenes izquierdos mayores predicen una mejor evolución clínica.^{36,40} Esta observación refleja la importancia de la función diastólica y de los fenómenos de interdependencia ventricular en este grupo de pacientes.

1.2.4 Síndrome de distrés respiratorio

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) continúa siendo una entidad con una elevadísima mortalidad a pesar de los conocimientos actuales sobre su fisiopatología y la existencia de medidas de ventilación protectoras. La incidencia de *cor pulmonale agudo*, definido como dilatación del VD acompañada de aplanamiento y movimiento anómalo del septo, es del 20-25% en las primeras 48 horas en este contexto.⁴¹ Este cuadro clínico es consecuencia de un aumento de la postcarga del VD en relación al aumento del gradiente transpulmonar derivado tanto del daño alveolo-capilar como del balance entre el reclutamiento alveolar y la sobredistensión pulmonar.⁴² La mortalidad de estos pacientes está condicionada fundamentalmente por la gravedad del daño pulmonar. De hecho, la presencia de disfunción de VD es un marcador de la severidad del daño pulmonar susceptible de poder ser monitorizado.^{43,44}

1.2.5 Cirugía cardíaca

El fallo ventricular derecho tras una cirugía cardíaca continúa siendo una causa importante de morbilidad. Su incidencia es del 0.1%, siendo los pacientes sometidos a trasplante cardíaco (2-3%) y aquellos pacientes con asistencias ventriculares izquierdas (30%) los más vulnerables. Una vez establecido, la mortalidad asciende al 70-75% lo que

hace indispensable evitar los factores precipitantes.²⁵ Los factores fisiopatológicos que pueden precipitar el fallo ventricular derecho postcardiotomía son múltiples: isquemia, hipertensión pulmonar previa, pérdida de la sincronía auriculoventricular, daño pulmonar postreperusión, embolia pulmonar y/o sepsis. En el caso concreto de los pacientes sometidos al implante de una asistencia izquierda, la descarga aguda del VI puede dar lugar a un cambio en la conformación del VD que puede por sí mismo desencadenar fallo ventricular derecho.^{25,45}

Uno de los principales factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria tras cirugía cardíaca es la existencia de hipertensión pulmonar previa y esta puede ser una causa de fallo ventricular derecho postcardiotomía.⁴⁵ Aunque la disfunción ventricular derecha preexistente asocia también un mayor riesgo de fallo ventricular derecho perioperatorio,¹ los principales *scores* de riesgo no incluyen variables de función ventricular derecha, probablemente por la inexistencia de indicadores robustos del estado de la función sistólica y diastólica del VD.

1.2.6 Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda

En el contexto de insuficiencia cardíaca izquierda la disfunción de VD es habitualmente consecuencia de la elevación crónica de la presión arterial pulmonar por transmisión retrógrada del aumento de la presión auricular izquierda. La hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda, clasificada como grupo II según la clasificación de Dana Point, es el tipo de hipertensión pulmonar más prevalente siendo el fallo ventricular izquierdo, bien por disfunción sistólica, diastólica y/o valvular, la principal causa de hipertensión pulmonar.⁴⁶

Además de la sobrecarga de presión, la afectación primaria del VD (por isquemia, miocardiopatía, tóxicos, etc.), la disminución de la perfusión coronaria y los mecanismos de interdependencia ventricular son otros factores que pueden agravar la disfunción del VD en el contexto de fallo ventricular izquierdo.⁴⁷ Todos estos factores contribuyen a que el fallo ventricular derecho aparezca generalmente en estadios avanzados de la enfermedad. Así, la función ventricular derecha es un predictor independiente de mortalidad en estos pacientes y se relaciona con la capacidad de ejercicio en mayor grado que la gravedad de la disfunción izquierda.^{1,2,48}

No sólo la función sistólica del VD ha demostrado impacto pronóstico en este escenario. La presencia de disfunción diastólica del VD, definida por la alteración del patrón de Doppler transtricúspide y/o la afectación de la velocidad diastólica precoz del anillo tricúspide medida por Doppler tisular, ha demostrado ser un marcador pronóstico tanto de morbilidad cardiovascular como de mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda.⁴⁹⁻⁵¹

En el caso de las valvulopatías izquierdas de larga evolución, la corrección de la valvulopatía en muchos casos no normaliza las presiones pulmonares, bien porque existe un remodelado vascular ya establecido no reversible, o bien por persistencia de disfunción ventricular izquierda en muchos casos diastólica. Esto condiciona que el fallo ventricular derecho evolucione independientemente de la corrección valvular.⁴⁷ Este aumento de la postcarga del VD conlleva finalmente una dilatación progresiva del VD, la aparición de insuficiencia tricúspide (IT) secundaria y el deterioro progresivo de la función ventricular derecha.⁵²

La función del VD ha demostrado ser un factor determinante en los síntomas y la supervivencia de los pacientes con valvulopatías mitral y aórtica, aunque su impacto parece mayor en el caso de la valvulopatía mitral.¹ En pacientes con estenosis mitral no tratada, la insuficiencia cardíaca derecha constituye la principal causa de muerte.⁵³ En el caso de la insuficiencia mitral el deterioro de la FEVD conlleva una disminución en la capacidad de esfuerzo además de un aumento de la mortalidad.⁵⁴ En pacientes con estenosis aórtica la disfunción ventricular derecha condiciona fundamentalmente un incremento en el riesgo quirúrgico y un incremento en las necesidades de soporte inotrópico en el postoperatorio tras la sustitución valvular.⁵⁵

1.2.7 Trasplante cardíaco

La alteración de la función diastólica del injerto es una complicación precoz frecuente del trasplante cardíaco ortotópico.⁵⁶ El tiempo de isquemia, el mismatch de tamaño entre donante-receptor, la técnica quirúrgica y el desarrollo de rechazo agudo son factores que se han relacionado con el desarrollo de disfunción diastólica en este contexto.⁵⁷ Aunque el desarrollo de disfunción ventricular izquierda diastólica es más frecuente que la afectación del VD, parámetros que reflejan una alteración evidente del

llenado del VD como son la elevación de la PAD o la relación entre la PAD y el volumen latido han demostrado ser predictores de mortalidad en estos pacientes.⁵⁸

1.2.8 *Cardiopatías congénitas*

A pesar de la gran capacidad adaptativa del VD, en los pacientes con cardiopatías congénitas, tanto si el VD es subpulmonar como si se trata del ventrículo sistémico, el desarrollo de disfunción ventricular derecha puede aparecer con el paso del tiempo. Inicialmente, la disfunción del VD permanece clínicamente silente por lo que su diagnóstico es en muchos casos tardío.^{59,60} En general, el deterioro de la función del VD en este contexto se relaciona no sólo con una disminución de la capacidad funcional sino con la aparición de arritmias ventriculares y muerte súbita.⁶¹

En el caso de comunicaciones interauriculares no corregidas, la sobrecarga crónica de volumen secundaria al cortocircuito izquierda-derecha está asociada a un incremento de la morbilidad. Su corrección tardía (> 40 años) implica una mayor tasa de morbimortalidad a expensas del aumento del riesgo de arritmias.⁶²

En patologías como la tetralogía de Fallot (TF) corregida o la anomalía de Ebstein, una evaluación apropiada del tamaño y función ventricular derecha son fundamentales a la hora de indicar el tratamiento quirúrgico. En el caso de la TF corregida, la sobrecarga de volumen secundaria a la insuficiencia pulmonar severa dilata progresivamente el VD apareciendo disfunción en el seguimiento lo que conlleva una disminución de la tolerancia al ejercicio, la aparición de arritmias y muerte súbita. La sustitución valvular pulmonar indicada precozmente es capaz revertir la dilatación del VD y mejorar la función del VD antes de que la disfunción ventricular derecha se establezca de forma definitiva.⁶¹ La dilatación severa del VD antes de la sustitución valvular pulmonar (volumen telediastólico -VTD- > 170 ml/m² o volumen telesistólico -VTS- > 85 ml/m²) se asocia a dilatación persistente del VD tras la cirugía.⁶³

En los últimos años el interés por la función diastólica del VD en los pacientes con TF ha sido creciente. Estudios con resonancia magnética (RM) en pacientes con TF corregida han mostrado una asociación significativa entre el patrón Doppler de llenado tricúspide y los volúmenes de VD. Esto ha llevado a proponer la presencia de “*disfunción diastólica*” como posible criterio a tener en cuenta para determinar el momento adecuado para la cirugía de sustitución valvular pulmonar.^{64,65}

Por otro lado, la caracterización de la función diastólica mediante ecocardiografía Doppler ha permitido describir la presencia de fisiología restrictiva en un grupo determinado de pacientes con TF.⁶⁶ Este patrón se caracteriza por la existencia de flujo pulmonar anterógrado en el momento de la contracción auricular. La aparición de este signo durante el postoperatorio inmediato tras la corrección de la obstrucción infundibular se asocia con bajo gasto cardíaco y una evolución postoperatoria más tórpida.⁶⁷ Paradójicamente, en el seguimiento, los pacientes con patrón restrictivo presentan una insuficiencia pulmonar menos severa y una capacidad funcional menos disminuida.⁶⁸ La caracterización de las propiedades diastólicas del VD mediante la realización de curvas PV ha permitido atribuir este patrón restrictivo a un aumento de la rigidez del VD.⁶⁹ Esto pone de manifiesto la importancia pronóstica de la función diastólica del VD en pacientes con sobrecarga crónica del VD y la necesidad de valorar adecuadamente el impacto y la contribución de las propiedades pasivas al llenado del VD.

En los pacientes con circulación univentricular la morfología y la función del ventrículo sistémico determinan de forma fundamental su curso clínico de tal forma que la morfología de VD asocia por sí sola una mayor morbilidad. Patologías como la D-transposición de grandes vasos sometida a “*switch*” auricular (técnicas de Mustard y Senning) o la L-transposición de grandes vasos congénitamente corregida presentan un VD sistémico cuya función determina de forma fundamental el pronóstico de estos pacientes.

El desarrollo de la cirugía de Fontan ha supuesto un gran avance en el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con cardiopatías congénitas.²² A pesar de su importante beneficio sobre la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, el transcurso de los años ha puesto de manifiesto que las consecuencias hemodinámicas de la ausencia de VD subpulmonar no son despreciables. Hemodinámicamente, la circulación de Fontan se caracteriza por un aumento de la presión venosa central (PVC), bajo gasto cardíaco y una precarga disminuida.⁷⁰ La elevación crónica de la PVC (12-15 mm Hg, en el mejor de los casos) repercute significativamente en la circulación esplácnica cuya hipertensión crónica es la base de la enteropatía pierde-proteínas y de la aparición de cirrosis hepática en fases avanzadas de la enfermedad. En esta situación el ventrículo sistémico funciona en una situación de disminución de la precarga (entre el 50-75%), lo que lleva a un remodelado estructural y a una disminución de su complianza, con la consecuente elevación de presiones telediastólicas y empeoramiento del gasto cardíaco.⁷⁰

Aunque el desarrollo quirúrgico de la técnica de Fontan ha supuesto que muchos de estos pacientes sobrevivan décadas paucisintomáticos, la disfunción del circuito aparece de forma invariable con el tiempo dando lugar a una situación de insuficiencia cardíaca de difícil manejo cuya única alternativa es el trasplante cardíaco.⁷¹ Sin embargo, el trasplante en este contexto está gravado con una gran mortalidad, consecuencia en parte de la elevada incidencia de infección y de fallo del injerto.⁷² Como alternativa terapéutica se están desarrollando asistencias ventriculares derechas que puedan suplir no sólo la función sistólica del VD sino también su función diastólica como bomba de succión. Esto permite disminuir la PVC al mismo tiempo que se aumenta el flujo al árbol vascular pulmonar y se normaliza la precarga del ventrículo sistémico y el gasto cardíaco.⁷³ En este sentido, también se ha propuesto la ventilación con presión negativa como terapia alternativa para mejorar el retorno venoso.⁷⁴ Todo ello constituye otro ejemplo de la importancia fisiológica del VD y enfatiza la necesidad de indagar en los mecanismos que intervienen en la capacidad de succión del VD.

1.2.9 Hipertensión arterial pulmonar

Aunque el daño microvascular es el principal rasgo anatomopatológico de la hipertensión arterial pulmonar (grupo I de la clasificación de Dana Point), la supervivencia de estos pacientes está íntimamente ligada a la función del VD.^{75,76} A pesar del desarrollo de fármacos vasodilatadores pulmonares, la hipertensión arterial pulmonar es todavía hoy día una entidad con un pronóstico ominoso con una supervivencia estimada del 55% a 3 años. La elevación de la PAD y la caída del gasto cardíaco, parámetros que reflejan el funcionamiento del VD y no sólo el incremento de la presión pulmonar media, son potentes predictores de mortalidad siendo el fallo ventricular derecho la principal causa de muerte.^{77,78}

Aunque el tratamiento vasodilatador pulmonar tiene un impacto positivo en la supervivencia y en la calidad de vida de estos pacientes, una cuarta parte de ellos deterioran progresivamente la función ventricular derecha a pesar de presentar mejoría en las resistencias vasculares pulmonares (RVP) tras el inicio del tratamiento vasodilatador.⁷⁹ Estudios experimentales han puesto de manifiesto que los fármacos vasodilatadores pulmonares alivian la postcarga del VD y facilitan la adaptación del VD a la sobrecarga de presión. Sin embargo, no se ha demostrado que estos fármacos hagan regresar la fibrosis ni que sean capaces de normalizar la función diastólica del VD.⁸⁰

En los últimos años ha resurgido el interés por el estudio de la función diastólica del VD en pacientes con hipertensión pulmonar con el fin de obtener un marcador precoz de disfunción ventricular derecha. Aunque en muchos casos la aproximación utilizada ha sido la ecocardiografía Doppler, en la actualidad no existen parámetros no invasivos robustos que suplan la caracterización de las curvas de PV ventriculares.⁸¹ Sólo mediante esta técnica ha sido posible correlacionar las alteraciones de la función diastólica del VD con datos histopatológicos. Así, el aumento de la rigidez del VD en este grupo de pacientes parece secundario al incremento de la rigidez de la sarcómera cardíaca secundaria a la disminución de la fosforilación de la titina, sin que exista un aumento desproporcionado del depósito extracelular de colágeno.⁸² Un mejor conocimiento de la disfunción diastólica del VD y sus mecanismos contribuirá a desarrollar estrategias terapéuticas que frenen el deterioro del VD en este grupo de pacientes.

1.2.10 Enfermedad tromboembólica crónica

Anatomopatológicamente, la enfermedad tromboembólica crónica se caracteriza por obstrucciones trombóticas endotelizadas en el árbol vascular pulmonar. Esta entidad da lugar a un aumento de las RVP totales y a hipertensión pulmonar en la mayoría de los casos (grupo IV de Dana Point). Aunque potencialmente tratable, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica continúa siendo una entidad con una elevada mortalidad a medio plazo.⁸³

Actualmente, el principal factor pronóstico de estos pacientes es el grado de hipertensión pulmonar. No obstante, existe un porcentaje significativo de pacientes con enfermedad tromboembólica crónica sin hipertensión pulmonar en los que existen síntomas de esfuerzo cuya explicación fisiopatológica está aún por aclarar. Recientemente, el análisis de datos PV del VD de individuos con enfermedad tromboembólica crónica sin hipertensión pulmonar ha objetivado cierto grado de disfunción diastólica en términos de una relajación enlentecida medida con los métodos convencionales. Esta observación podría explicar la existencia de intolerancia al ejercicio aun cuando las presiones pulmonares en condiciones basales se encuentren dentro del rango normal.⁸¹

1.2.11 Enfermedades pulmonares primarias

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis pulmonar son las enfermedades pulmonares primarias que asocian con más frecuencia hipertensión pulmonar (grupo III de Dana Point). Su presencia es un predictor de mal pronóstico y peor estado funcional.^{1,84} Aunque el desarrollo de *cor pulmonale crónico* está íntimamente ligado a la severidad del daño pulmonar y al grado de hipoxemia, algunos estudios han demostrado que parámetros ecocardiográficos de función diastólica del VD (diámetro telediastólico del VD y velocidad de la onda A del llenado transtricúspide) tienen valor pronóstico independiente en este grupo de pacientes.⁸⁵

1.3 Desarrollo y anatomía del ventrículo derecho.

Para poder comprender la adaptación del VD a distintas situaciones patológicas es necesario conocer los rasgos diferenciales que caracterizan el desarrollo y la anatomía del VD. En el presente capítulo sintetizamos los conceptos y detalles más relevantes de estos aspectos.

1.3.1 Embriología y circulación fetal

Los distintos componentes de la circulación pulmonar y sistémica se desarrollan entre la tercera y quinta semana de gestación. Durante la tercera semana se produce la gastrulación en el cual el disco embrionario sufre la migración de células pertenecientes a su capa más externa alineándose medialmente (línea primitiva) para formar las tres capas germinales del embrión: el endodermo, el mesodermo y el ectodermo. El mesodermo, una vez formado, se extiende en todas las direcciones del embrión para dar lugar a los somitas precursores de todas las estructuras viscerales.⁸⁶

Las células que están destinadas a formar el corazón derivan también de la capa mesodérmica. Inicialmente forman una estructura semilunar en la parte craneal del disco embrionario rodeada de pericardio primitivo en la que células promiocárdicas se entremezclan con un plexo endotelial formando el *campo cardíaco primario*. Este plexo endotelial da lugar al *tubo cardíaco primario* que se va desarrollando a expensas de las propias células del *campo cardíaco primario* y de la migración celular de una zona del mesodermo faríngeo denominada *campo cardíaco anterior o secundario*. Recientemente se ha demostrado que estas últimas células son los precursores de los cardiomiocitos del VD, tracto de salida y parte del septo interventricular,⁸⁷ a diferencia de los cardiomiocitos del VI y ambas aurículas que provienen del *campo cardíaco primario*.

Tras una serie de cambios conformacionales, el *tubo cardíaco primario* se dobla (*D-loop*) de tal forma que el tracto de entrada se sitúa detrás de los ventrículos en desarrollo. El desarrollo del foramen ventricular primario inicia la separación de los ventrículos. Posteriormente, el desarrollo de la aurícula izquierda y de los pulmones, con la culminación del desarrollo del septo interventricular a partir de los cojinentes endocárdicos, separará la circulación pulmonar de la sistémica.

Durante la vida fetal, la cámara ventricular derecha moviliza el 60% del gasto cardíaco total que es distribuido en su mayor parte a la circulación sistémica a través del foramen oval y el *ductus arterioso*. En el momento del nacimiento los espesores parietales de ambos ventrículos son similares. La circulación pulmonar postnatal se convierte rápidamente en un circuito de baja presión disminuyendo bruscamente las RVP lo que da lugar al cierre de ambas estructuras, foramen y *ductus*. La presión pulmonar media cae hasta alcanzar niveles de adulto a las 3 semanas del nacimiento, con la consecuente regresión de parte de la masa del VD.²⁰ Tanto la divergencia embriológica de las células miocárdicas como los cambios hemodinámicos que sufre el VD durante el periodo perinatal probablemente influyan en el comportamiento diferencial del VD con respecto al VI y su adaptación a distintos procesos patológicos.⁸⁸ En este sentido, la divergencia embriológica de las cámaras ventriculares condiciona que el desarrollo y la diferenciación de los mioblastos de cada uno de los ventrículos no estén gobernadas por las mismas vías de diferenciación celular.⁸⁹ Este hallazgo puede ayudar no sólo a comprender el origen de muchas cardiopatías congénitas sino también sugiere la posibilidad de identificar dianas terapéuticas específicas para el fallo ventricular derecho.

1.3.2 Anatomía el ventrículo derecho

Anatómicamente, el VD es la cámara cardíaca más anterior y está situada inmediatamente detrás del esternón. Delimitada por el anillo tricúspide y la válvula pulmonar, en él se pueden diferenciar tres partes: el tracto de entrada o seno, formado por la válvula tricúspide y aparato subvalvular hasta la inserción ventricular de los músculos papilares; el miocardio apical, formado por densas trabéculas que definen morfológicamente la cámara ventricular derecha; y el infundíbulo o cono, zona libre de trabéculas que forma el tracto de salida del VD (Figura 1.4).

El VD posee de forma característica tres bandas musculares prominentes: la banda parietal, la septomarginal y la banda moderadora. La banda parietal y el septo infundibular conforman la *crista supraventricularis* que separa el infundíbulo del resto del VD. La banda septomarginal se extiende hacia abajo y se continúa con la banda moderadora insertándose en el músculo papilar anterior. A diferencia del VI en el que las válvulas mitral y aórtica se encuentran unidas por la continuidad fibrosa, en el VD la válvula tricúspide y la pulmonar se encuentran separadas por un pliegue muscular que se denomina pliegue ventrículo-infundibular (Figura 1.4).

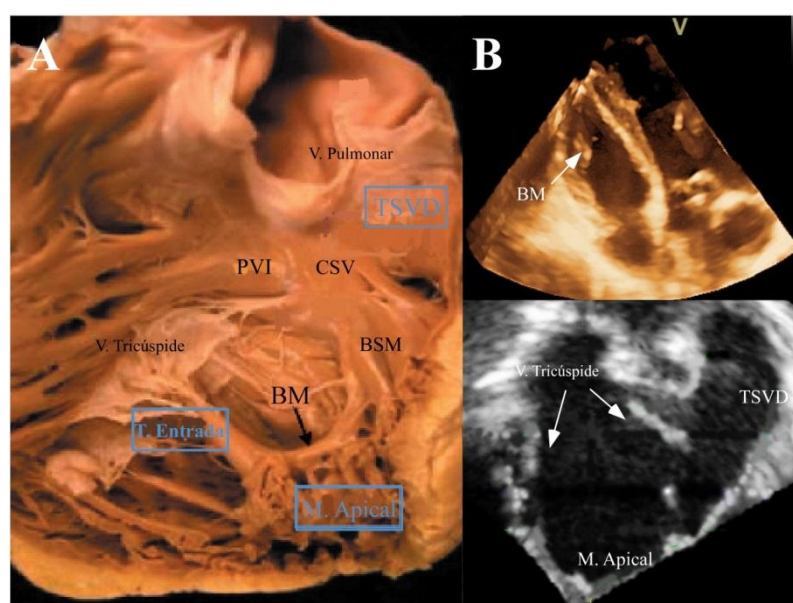


Figura 1.4. Anatomía del ventrículo derecho (VD). Panel A: Imagen de disección del VD en un plano coronal, imagen modificada de Ho SY., 2006.⁹⁰ Se muestran las tres porciones del VD: tracto de entrada, miocardio apical y tracto de salida. Panel B: Imágenes de ecocardiografía 3D de un corazón de un cerdo. Arriba se muestra el volumen adquirido desde el ápex del VD. En la parte inferior, un corte coronal similar al mostrado en la imagen de disección. VD: ventrículo derecho; TSVD: tracto de salida del VD; PVI: pliegue ventrículo-infundibular; CSV: crista supraventricularis; BSM: banda septo marginal; BM: banda moderadora.

La morfología del VD es extremadamente compleja. El VD visto lateralmente tiene forma triangular mientras que su sección transversal tiene forma de media luna determinada por la disposición del septo interventricular que en condiciones normales es cóncava hacia el VI. Además de su particular morfología tiene otras características diferenciales con la cámara ventricular izquierda: un volumen mayor (VTD 49–101 ml/m²) y una masa ventricular aproximadamente un sexto de la masa del VI (35 g/m²) con un espesor parietal entre 3-5 mm.^{12,90,91} En la evaluación morfológica del VD mediante técnicas de imagen es útil la división de la cámara ventricular en tres caras: anterior, lateral e inferior; y en tres segmentos: basal, medio y apical.⁹⁰

El miocardio ventricular derecho está compuesto por una estructura fibrilar, que a diferencia del VI, está formada por dos capas musculares: una capa superficial subepicárdica y una capa profunda subendocárdica. Las fibras más profundas se disponen longitudinalmente en dirección ápex-base mientras que las fibras subepicárdicas están dispuestas de forma circunferencial paralelas al plano aurículo-ventricular salvo en la zona más apical que se disponen de forma oblicua y se entrelazan con las fibras del VI (Figura 1.5).⁹⁰ La continuidad entre las fibras musculares superficiales acopla la contracción de ambos ventrículos y es la base anatómica de la tracción de la pared libre del VD con la contracción del VI. Esta continuidad junto con la interacción a través del septo interventricular y el pericardio son las bases, como veremos más adelante, de la interdependencia ventricular directa.

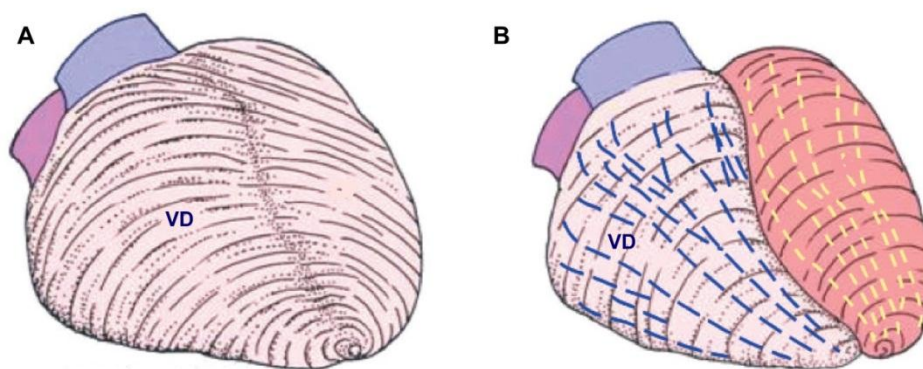


Figura 1.5. Esquema de la orientación de las fibras musculares del ventrículo derecho. Las fibras subepicárdicas se disponen circunferencialmente y se continúan con las fibras del ventrículo izquierdo (panel A) mientras que las subendocárdicas se disponen a lo largo del eje longitudinal del corazón (panel B). Modificado de Ho SY., 2006.⁹⁰

Desde un punto de vista mecanicista, la contracción del VD es secuencial. En cada ciclo cardíaco se contrae inicialmente el tracto de entrada y el miocardio apical y finalmente, con unos 25-50 ms de retraso, el infundíbulo. La contracción del VD tiene lugar por tres mecanismos: la contracción radial mediante la cual la pared libre del VD se desplaza hacia dentro a modo de fuelle; la contracción de las fibras dispuestas longitudinalmente, lo que acerca el anillo tricúspide al ápex (mecanismo principal); y la tracción de los puntos de inserción del VD por contracción del VI. Dado que en el VD la relación superficie/volumen es mayor que en el VI, el desplazamiento radial requerido para eyectar un mismo volumen latido es menor.¹²

El fenómeno de interdependencia ventricular hace referencia a la interacción en el funcionamiento de las dos cámaras ventriculares. En este fenómeno se pueden diferenciar dos aspectos fundamentales: la **interdependencia ventricular directa** y la **interdependencia indirecta o en serie**. La interdependencia ventricular directa es consecuencia de la estrecha relación anatómica entre ambos ventrículos que se explica por la existencia de fibras musculares comunes; una estructura común, el septo interventricular; y el hecho de que ambas cámaras estén albergadas en el interior del pericardio.⁹² La interdependencia indirecta es cuantitativamente más relevante y es consecuencia de la configuración en serie de la circulación pulmonar y sistémica, de tal forma que el gasto cardíaco derecho condiciona invariablemente el retorno venoso del VI y la presión se transmite retrógradamente al VD.

El pericardio es una membrana fibroserosa con doble hoja que rodea al corazón y a los grandes vasos. La capa más interna, el pericardio visceral, está en íntima relación con el tejido miocárdico. La capa externa o pericardio parietal es una membrana fibrosa no distensible que se encuentra separada de la hoja visceral por una pequeña cantidad de líquido.⁹³ En condiciones normales, el pericardio minimiza la fricción con las estructuras adyacentes, evita la sobredistensión de las cavidades derechas y modula los fenómenos de interdependencia ventricular en situaciones de sobrecarga del VD.^{94,95}

El septo interventricular es la estructura muscular común a ambos ventrículos. No obstante, su estructura fibrilar es similar a la del VI ya que contiene fibras longitudinales oblicuas. Estudios experimentales han demostrado que la contracción septal es responsable de entre el 20 y el 40% de la presión y el volumen latido del VD, de tal forma que la contracción septal es capaz de mantener la estabilidad circulatoria mientras el VD

no se encuentre dilatado.⁹² Como veremos más adelante, el septo interventricular tiene un papel fundamental en la interdependencia ventricular durante la diástole.

En condiciones normales, el septo interventricular es cóncavo hacia el VI y esta conformación se altera en distintas condiciones de sobrecarga ventricular derecha. Con el fin de dilucidar los mecanismos que condicionan la conformación septal, la morfología del septo ha sido ampliamente estudiada a partir de imágenes ecocardiograficas 2D.⁹⁶⁻¹⁰¹ En la actualidad, la medida más utilizada para describir la conformación septal es el *índice de excentricidad* que se define como el cociente entre el diámetro del VI paralelo al septo interventricular y el diámetro perpendicular al mismo, y se mide generalmente en un eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares. En condiciones normales, la forma circular del VI hace que el valor normal esté en torno a uno y que aumente de forma proporcional al grado de sobrecarga derecha.^{98,99} En la práctica clínica, el patrón temporal de la deformación septal dentro del ciclo cardíaco puede sugerir el tipo de sobrecarga a la que está sometido el VD, de tal forma que en situaciones de sobrecarga de volumen la deformación ocurre fundamentalmente durante la diástole, mientras que en los casos de sobrecarga aislada de presión ocurre durante todo el ciclo cardíaco.¹⁰⁰ Otro parámetro utilizado para la caracterización del septo en 2D es el *radio de curvatura septal* definida como el radio de la circunferencia obtenida a partir del perímetro del septo.^{96,102,103} Este parámetro es dependiente del tamaño ventricular por lo que es necesario normalizarlo por el radio teórico que tendría la circunferencia si el área del VI fuese circular.⁹⁶ La caracterización de la curvatura del septo en 2D tiene limitaciones derivadas fundamentalmente de que la información geométrica se limita al plano de la imagen y a lo largo del ciclo cardíaco se pueden estar capturando secciones no idénticas del septo. Además, es posible que la curvatura del septo no sea homogénea en todas las direcciones.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

En los últimos años existe un creciente interés en la caracterización tridimensional de la geometría de ambas cámaras ventriculares utilizando medidas más complejas.^{96,102,103,107-110} Las tecnologías de imagen 3D, tanto la RM como la ecocardiografía 3D permiten la determinación de la morfología del septo de forma independiente a la localización y orientación de la imagen, aunque su uso no está estandarizado.¹⁰⁹

1.3.3 Fisiología del ventrículo derecho y acoplamiento con la circulación pulmonar.

En ausencia de anomalías congénitas, VD está conectado en serie con el VI por lo que está obligado a bombear el mismo volumen latido. La fisiología del VD se caracteriza por la baja impedancia del árbol vascular pulmonar al que está acoplado. A diferencia de la circulación sistémica, se trata de un circuito de baja impedancia, muy distensible, con un coeficiente de reflexión de onda de pulso mucho menor.

Las características del árbol vascular pulmonar determinan la morfología diferencial de los trazados de presión del VD y el comportamiento del flujo pulmonar. Así, las presiones derechas son significativamente más bajas que en el lado izquierdo, y los trazados de presión del VD presentan un pico precoz con un descenso rápido de la presión a diferencia del contorno redondeado de la presión del VI. El tiempo de contracción isovolumétrica es corto ya que la presión del VD rápidamente supera la presión diastólica de la arteria pulmonar. El flujo eyectivo continúa a pesar de la presencia de un gradiente ventrículo-arterial negativo, intervalo que se ha denominado en la literatura como *“hangout interval”* y que se explica por el momento de la sangre en el tracto de salida del VD (Figura 1.6).

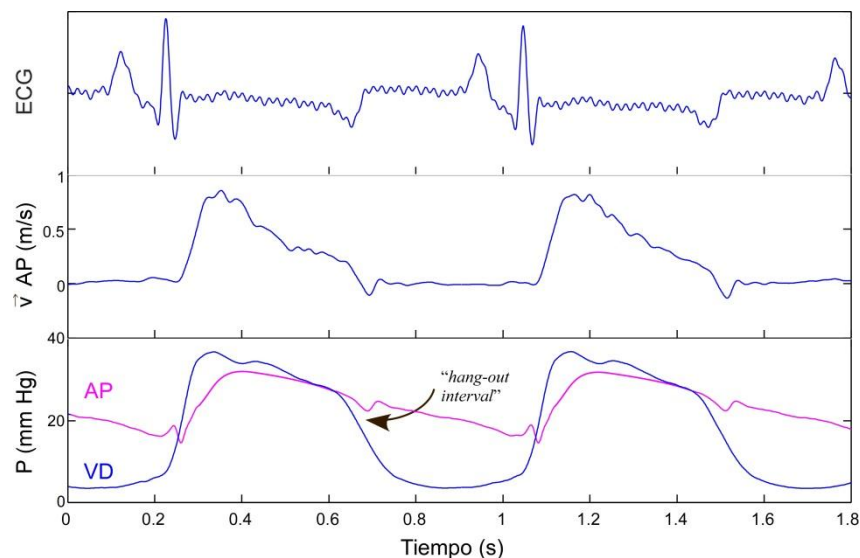


Figura 1.6. Trazados simultáneos de presión en el ventrículo derecho (VD) y arterial pulmonar (AP), así como velocidad a nivel de la AP obtenida con sonda de tránsito (Transonic®) a dicho nivel. Como se puede comprobar existe un periodo de tiempo en el que a pesar de que la presión en AP sobrepasa la presión en el VD existe flujo anterógrado, dicho intervalo de tiempo se ha denominado *“hang out interval”*.

Las particularidades anteriormente mencionadas hacen que la caracterización de la función del VD tanto durante la sístole como durante la diástole sea compleja. Aunque en los últimos años se ha prestado más atención a la función sistólica del VD, existen numerosos datos que reconocen que la capacidad del VD para llenarse es fundamental en numerosos escenarios clínicos. En el capítulo 1.4 se revisan los mecanismos que hacen posible el llenado del ventricular, deteniéndonos con especial detalle en los aspectos particulares de la diástole del VD.

1.4 Función diastólica del ventrículo derecho.

Desde un punto de vista fisiológico la función del VD es recibir el retorno venoso sistémico para bombearlo posteriormente al árbol vascular pulmonar. Como hemos visto, la importancia clínica del VD no sólo deriva de su función como bomba eyectiva sino también como bomba de succión. Así, el proceso de despresurización y llenado del VD que tiene lugar durante la diástole es imprescindible para mantener una adecuada función cardíaca.¹⁵

De forma operativa, la diástole de la cámara ventricular derecha se define como la fase del ciclo cardíaco que se inicia con el cierre de la válvula pulmonar y, finaliza tras el llenado, con el cierre de la válvula tricúspide.³ De esta forma, al igual que en el VI se pueden distinguir teóricamente dos periodos: una fase de relajación isovolumétrica, y una fase de llenado diastólico que finaliza al cerrarse la válvula tricúspide.

En los últimos años, el término succión ventricular ha sido empleado en la literatura con varias connotaciones designando fenómenos no estrictamente superponibles.^{111,112} Inicialmente el término succión se utilizó para designar el descenso de la presión intraventricular que se produce al inicio de la diástole a pesar de que el ventrículo está llenándose.¹¹³ Posteriormente, en el contexto de procedimientos experimentales de abolición del llenado mitral, la succión se utilizó para designar la capacidad del ventrículo de crear presión subatmosférica en ausencia de llenado.^{114,115} En los últimos años, se ha sido utilizado el término de succión de forma más amplia para describir el gradiente de presión intraventricular que se establece entre el ápex y la base del ventrículo durante la diástole.^{116,117}

Otra acepción del término de succión en fisiología hace referencia a la capacidad del VD de generar presión negativa (subatmosférica) al inicio de la diástole.^{14,118} La existencia de presión negativa durante la diástole en el VD sólo es posible si existen fuerzas de retroceso elástico que succionen el contenido de la AD, facilitando el retorno venoso sistémico hacia el corazón. Siguiendo esta definición, se denominaría succión en el VD a su capacidad de llenarse de forma independiente a cualquier fuerza proveniente de la AD.¹¹⁹ Sin embargo, habitualmente la AD sí realiza un papel activo y contribuye a generar el gradiente de presión aurículoventricular; de tal forma que no sólo las propiedades de la cámara ventricular derecha determinan su llenado, sino también las propiedades de la aurícula.

El comportamiento de la cámara ventricular durante la diástole está condicionado por dos procesos que, aunque independientes, actúan en paralelo. Se define como **relajación** al proceso activo (que consume una elevada cantidad de energía) de desacoplamiento de los puentes miofibrilares una vez terminada la contracción de la sarcómera. Las **propiedades pasivas** designan aquellas propiedades mecánicas en las que interviene el miocardio como material y no procesos celulares que requieren energía (si bien sí están moduladas por modificaciones post-transcripcionales dependientes de energía). La relajación, en condiciones normales, actúa de forma predominante durante las fases iniciales de la diástole mientras que las propiedades pasivas actúan durante todo el ciclo cardiaco, bien en forma de compresión o estiramiento. Para comprender la diástole a nivel de la cámara ventricular es imprescindible conocer los mecanismos moleculares que condicionan estas propiedades.

1.4.1 Bases moleculares y mecánicas de la relajación

La sarcómera es la unidad contráctil básica y la principal estructura de los miocitos cardíacos. Morfológicamente está constituida por la región delimitada entre dos líneas Z, zona en la que se anclan los filamentos finos y entre las que se disponen centrados los filamentos gruesos. Los filamentos gruesos están constituidos por una proteína fibrilar, la miosina, formada por un tallo y dos extremos, siendo estos últimos los responsables de la interacción con los filamentos finos para generar los puentes cruzados responsables de la fuerza contráctil. Los denominados filamentos finos están formados por dos moléculas de actina y un conjunto de proteínas reguladoras: la tropomiosina y las troponinas T, C e I (Figura 1.7). Como veremos más adelante, la sarcómera también incluye otras proteínas no contráctiles que intervienen directamente y de forma fundamental en la diástole. Entre ellas destaca una macromolécula proteica imbricada entre los filamentos contráctiles que recibe el nombre de **titina**.

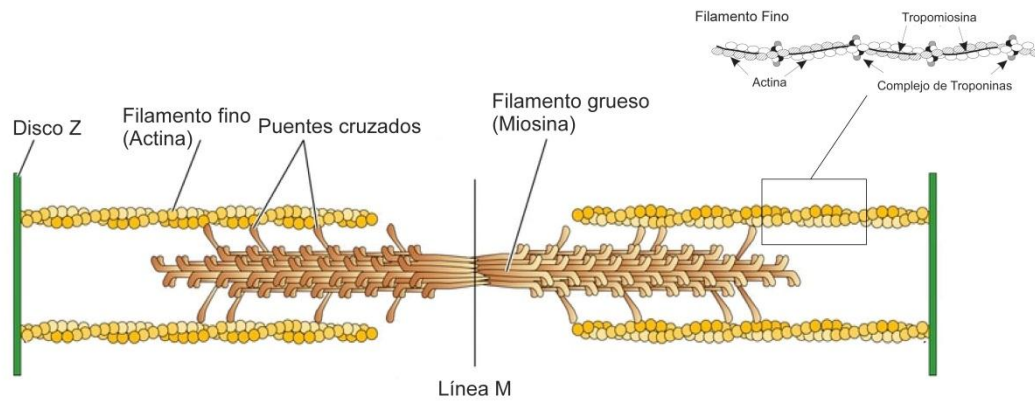


Figura 1.7. Estructura de la sarcómera cardíaca.

A nivel celular, el proceso de relajación constituye un continuo con el proceso de contracción dentro del ciclo cardíaco. La despolarización de la membrana del miocito incrementa de forma aguda la concentración intracelular de calcio ($[Ca^{2+}]_i$). Esta tiene lugar a expensas de su entrada desde el espacio extracelular como consecuencia de la activación de los canales tipo L de la membrana celular y la de los receptores de rianodina de la membrana del retículo endoplásmico. La unión del Ca^{2+} con la troponina C hace posible una serie de cambios conformacionales en los filamentos finos que permiten la formación de puentes cruzados entre la actina y la miosina. Estos puentes generan la fuerza contráctil, y el número de puentes cruzados existentes determinan la fuerza realizada.¹²⁰

La relajación constituye, por tanto, el proceso en el que el miocardio pierde la capacidad de generar fuerza y acortamiento. Desde el punto de vista molecular tienen lugar una serie de procesos que desencadenan la caída de la $[Ca^{2+}]_i$, la liberación de Ca^{2+} de la troponina C, y la liberación de los puentes cruzados entre la actina y la miosina. De forma directa, este proceso está mediado por la unión de una nueva molécula de adenosin-trifosfato (ATP) a cada uno de los extremos de la miosina, lo que requiere una adecuada concentración de ATP intracelular. No obstante, de forma indirecta, el descenso de la $[Ca^{2+}]_i$ depende también de otros procesos celulares dependientes de energía como son la fosforilación del fosfolamban, el secuestro de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico mediante la ATPasa del retículo sarcoplásmico (SERCA) y la eliminación de Ca^{2+} del citosol mediante el intercambiador Na^+/Ca^{2+} de la membrana extracelular.¹²¹

Así, un adecuado suministro de energía y los mecanismos para regenerarla deben estar presentes para que este proceso ocurra a una velocidad y en una magnitud suficiente.

Los factores energéticos necesarios para mantener una función diastólica normal incluyen el requisito de que la concentración de los productos de la hidrólisis del ATP (adenosin bifosfato -ADP- y fosfato inorgánico) debe mantenerse baja para mantener una adecuada proporción entre ADP/ATP.

A nivel de órgano, la fase de relajación isovolumétrica se define como el período entre el cierre de las válvulas sigmoideas y la apertura de las válvulas aurículo-ventriculares (AV). En términos mecánicos, la relajación isovolumétrica es tan rápida como la contracción isovolumétrica y ocurre tres veces más rápido de lo que es esperable por la cinética de los procesos moleculares que la condicionan.¹²⁰

Las fibras musculares se acortan durante la contracción y se alargan inevitablemente durante la relajación incluso si la preparación es isométrica (comportamiento auxotónico), de tal forma que este alargamiento de las fibras contribuye a acelerar la relajación. A nivel de la cámara ventricular, por tanto, volumen constante no significa que el músculo sea isométrico. De esta forma, la relajación ventricular depende no sólo de la cinética de inactivación de los puentes miofibrilares sino también de otros factores como la detorsión, los cambios en la geometría de la cámara ventricular y la asincronía entre regiones. Todos estos factores pueden ocasionar cambios en el estrés y la longitud de las fibras miocárdicas en situaciones de comportamiento isovolumétrico de la cámara.¹²²

El periodo de llenado rápido se inicia con la apertura de las válvulas AV. En este momento, habitualmente la presión sigue cayendo y desde un punto de vista mecánico, en esta fase todavía existe relajación. Además, en fases iniciales coexiste una disminución de la tensión parietal a pesar de que el volumen de la cámara está aumentando.¹²⁰ Una vez concluye el llenado rápido la relajación generalmente se ha completado y el ventrículo se encuentra en diástasis hasta que se produce la contracción auricular.

1.4.2 Bases moleculares de las fuerzas pasivas

Se han propuesto varias hipótesis acerca de cuáles son los mecanismos sarcoméricos que justifican que exista una liberación de tensión en el miocardio durante la fase de relajación isovolumétrica. Por un lado, la distensión de la pared ventricular causada por el aumento del volumen puede ayudar a la homogeneización de la longitud

de las sarcómeras y a acelerar la mecánica de disolución de los puentes miofibrilares, aunque este no parece el mecanismo fundamental.

Actualmente es bien conocido que el principal determinante de las propiedades mecánicas pasivas del miocardio se encuentra a nivel de la sarcómera del cardiomiocito.¹²³ En ausencia de fuerza externa, la longitud de equilibrio de la sarcómera (“*slack length*”) es de unos 1.9 μm . El estiramiento o la compresión de la sarcómera por encima o por debajo de esta longitud condicionan una fuerza opuesta denominada fuerza pasiva determinada fundamentalmente por el comportamiento elástico de la titina.¹²³⁻¹²⁵

La **titina** es un polipéptido gigante, que se extiende desde el disco Z hasta la banda M, y que está constituido por dos regiones que se diferencian por su comportamiento elástico: una inextensible, en la zona C-terminal anclada al disco Z y al filamento grueso situada en la banda A, y otra extensible, responsable de su comportamiento elástico. La región extensible es extremadamente flexible, se extiende desde el disco Z hasta el extremo de la banda A (Figura 1.8) y en ausencia de fuerza externa se encuentra plegada (Figura 1.8. Panel B).

El estiramiento de la sarcómera despliega la porción extensible de la titina. La reducción de los plegamientos internos disminuye la entropía conformacional de la proteína, lo que genera una fuerza opuesta (a niveles fisiológicos de 0 a 5 pN/molécula) que tira de los discos Z (Figura 1.8. Panel C). Así, la región extensible se aleja del disco Z mientras que la región inextensible permanece cerca del disco Z, fuertemente unida al filamento fino soportando las fuerzas de compresión. De la misma forma, cuando la sarcómera se acorta por debajo de su longitud de equilibrio, el filamento grueso se acerca al disco Z y el segmento extensible de la titina es capaz de elongarse en dirección contraria generando una fuerza opuesta de retroceso (Figura 1.8. Panel A).^{123,126}

De esta manera, durante la contracción, la sarcómera almacena parte de la energía en forma de energía potencial al comprimir la titina. Esta energía se libera posteriormente a modo de muelle, proporcionando una fuerza de retroceso que devuelve al miocardio a su longitud de reposo.^{124,125} Se estima que el comportamiento elástico de la titina justifica algo más del 50% de las fuerzas de retroceso elástico del miocardio del VI.

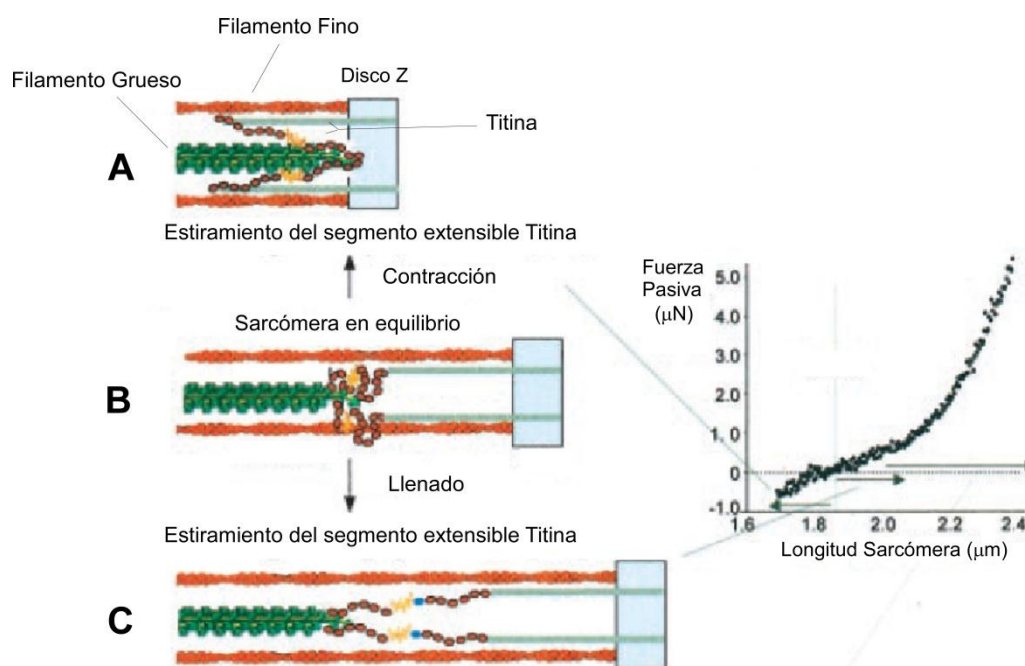


Figura 1.8. Comportamiento elástico de la titina. Su porción extensible, formada por varios dominios de inmunoglobulinas dispuestos en tándem, se encuentra plegado en condiciones de equilibrio (Panel B). Tanto durante el acortamiento de la sarcómera durante la contracción (Panel A) como durante el alargamiento de la misma durante el llenado (Panel C) se produce el estiramiento de esta región extensible que genera una fuerza opuesta a la deformación. Modificado de Granzier HL. 2004.¹²⁵

En las sarcómeras de los cardiomiocitos de los grandes mamíferos adultos coexisten dos isoformas de titina con distintas propiedades elásticas: la N2B y N2BA. La región extensible de la isoforma N2BA es más larga y más compliante que la de la isoforma N2B. De esta forma, el cambio en la proporción de expresión de las isoformas de titina constituye un mecanismo de modulación de la rigidez de la sarcómera.¹²⁴ Por otro lado, modificaciones post-transcripcionales pueden modular las propias propiedades elásticas de la titina. Así, fenómenos de fosforilación¹²⁷ o la creación de puentes bisulfuro¹²⁸ a nivel del segmento extensible de la titina han demostrado modular la rigidez de la sarcómera en situaciones patológicas. Aunque en contraposición a la relajación, las propiedades pasivas se han definido como aquellas propiedades que no implican utilización de energía, estos procesos moduladores demuestran que dicha definición no es estrictamente aplicable.

Aunque, como hemos visto, gran parte del retroceso elástico de la pared ventricular se explica por el comportamiento elástico de la titina existen otros elementos, principalmente elementos que constituyen la **matriz extracelular**, cuyas propiedades elásticas también participan de las propiedades pasivas. La matriz extracelular cardíaca está formada por proteínas fibrilares (colágeno tipo I, tipo III, elastina y proteoglicanos)

así como por proteínas de anclaje a membrana (colágeno tipo IV, laminina y fibronectina).¹²⁹ El colágeno tipo I es la forma predominante en el miocardio siendo el principal componente de la matriz extracelular. Aunque sólo constituye el 2-6% del peso del VI se piensa que es un determinante importante de las propiedades pasivas ventriculares. La red de colágeno se subdivide en fibras del endomisio que son aquellas que rodean a los miocitos y pequeños capilares, fibras del perimisio que son las que engloban las bandas musculares, y el epimisio formado por el endocardio y del pericardio.

El pericardio visceral se compone de una densa capa de colágeno y elastina tapizada externamente por células mesoteliales. Macroscópicamente se configura como una lámina de una rigidez y una tensión mayor que el tejido miocárdico y determina así el estrés residual de la pared ventricular. Por otro lado, existe la hipótesis de que el pericardio visceral puede tener un papel importante en el almacenamiento de energía elástica durante la sístole ya que su composición y localización epicárdica puede maximizar la elongación de las fibras de colágeno y elastina.¹³⁰

La contribución de la matrix extracelular y la titina a las propiedades pasivas globales parece dependiente del grado de deformación. Durante la diástasis, el componente principal de la rigidez del miocardio recae en la titina siempre que la sarcómera se encuentre en el rango de longitud fisiológico (1.8-2,2 μm). En este rango, la contribución de la rigidez de los microtúbulos y filamentos intermedios es mínima.¹²⁵ La titina además de condicionar la rigidez del miocardio almacena la información de la precarga (longitud) para el siguiente ciclo cardíaco modulando así la contractilidad mediante el mecanismo de *Frank-Starling*.¹²⁶

La titina, por tanto, domina la relación tensión-longitud hasta 2.2 μm , contribuyendo con el 80% de la presión pasiva. Aunque la extrapolación de este rango de longitud de las sarcómeras al corazón intacto es compleja, se sabe que este rango de longitud corresponde a volúmenes del VI fisiológicos. A volúmenes ventriculares mayores, la longitud de la sarcómera superaría los 2.2 μm , y la rigidez de la cámara pasa a depender de las propiedades pasivas de la matriz extracelular.¹³¹

Aunque la contribución exacta de la matriz extracelular a la rigidez global de las cámaras ventriculares no está completamente aclarada, existen datos a favor de que además de ser un determinante fundamental de la configuración de ambas cámaras

ventriculares,¹³² contribuye significativamente a su rigidez. En cuanto a las diferencias entre el VI y el VD, los resultados obtenidos a partir de la caracterización de la rigidez y la anisotropía de parches de VD decelularizados sugieren que la contribución de la matriz extracelular a la rigidez de la pared del VD es mayor que la contribución del compartimento celular.¹³³ En este sentido, datos de nuestro grupo obtenidos a partir del análisis mecánico de corazones humanos decelularizados muestran que la contribución de la matriz extracelular a la rigidez del VD es proporcionalmente mayor que en el VI (Figura 1.9).^{134,135}

La compresión y la deformación de los elementos elásticos que constituyen el miocardio ventricular condicionan el almacenamiento de energía potencial durante la sístole en forma de fuerza de retroceso elástico que una vez liberada se convierte finalmente a energía cinética favoreciendo el llenado. Este fenómeno constituye uno de los mecanismos fundamentales de la succión ventricular.

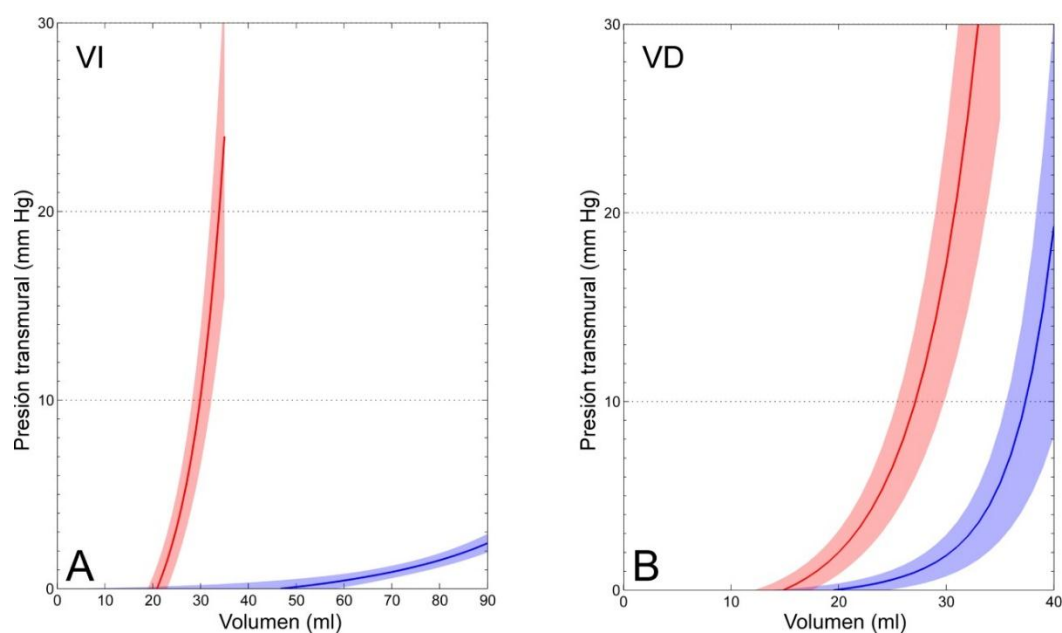


Figura 1.9. Curvas promedio de rigidez ajustadas a partir de los datos presión-volumen obtenidos en el ventrículo izquierdo (Panel A) y derecho (Panel B) en 8 corazones humanos antes (en rojo) y después de ser decelularizados (en azul). En línea continua se muestran los valores medios, la banda coloreada representa el error estándar de la media. Modificado de Sánchez PL., 2015.¹³⁴

1.4.3 Caracterización invasiva de la función diastólica del VD

En el órgano completo, los procesos moleculares y celulares se integran y se traducen en los fenómenos mecánicos que se pueden caracterizar a nivel de las cámaras

ventriculares. En la actualidad, la técnica de referencia para caracterizar las propiedades intrínsecas de las cámaras ventriculares *in vivo* es el análisis de datos simultáneos de presión y volumen (PV) obtenidos durante maniobras de manipulación de la precarga.⁴

En contraposición al VI, la principal limitación del análisis de estos datos en el VD ha sido la determinación de su volumen de forma exacta y simultánea a la adquisición de datos de presión ventricular. La naturaleza no lineal de la relación PV durante la diástole, la singular estructura del VD y el acoplamiento con la vasculatura pulmonar dificultan el análisis de la relación PV del VD durante la diástole. Debido a esto, se reconoce que existen todavía numerosos aspectos de la función diastólica del VD sin dilucidar.^{6,7}

A medida que ha sido posible técnicamente obtener volúmenes instantáneos en el VD,^{5,6} se han ido extrapolando los métodos de análisis de la relación PV validados en el VI. Así, como veremos más adelante, la estimación de la relajación se realiza a partir del análisis de la caída de la presión al inicio de la diástole mientras que la rigidez se define por la relación PV telediastólica. La principal limitación de esta aproximación es la asunción de que las dos propiedades diastólicas fundamentales se manifiestan en momentos temporales independientes sin tener en cuenta que las propiedades pasivas ventriculares actúan durante toda la diástole y que la relajación puede no haberse completado al final de la misma.¹³⁶

A continuación se detallan los métodos clásicos de análisis de las propiedades diastólicas a partir de datos PV enfatizando las particularidades de la aplicación de estos métodos en el VD. Finalmente, expondremos el concepto de trabajo aplicado al llenado ventricular.

Relajación

En términos hemodinámicos, si al inicio de la diástole la cámara ventricular es realmente isovolumétrica, el desacoplamiento activo de los puentes miofibrilares disminuye el estrés parietal y la presión en el interior de la cámara decae rápidamente. Esta es la base para utilizar el análisis de la curva presión-tiempo durante el periodo de relajación isovolumétrica para caracterizar la relajación ventricular. Sobre el análisis de este trazado de presión-tiempo se han propuesto los siguientes parámetros para valorar el estado de la relajación ventricular: el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), el valor mínimo de la derivada temporal o velocidad máxima de caída de la presión

ventricular (dP/dt_{min}), y la constante de relajación isovolumétrica (τ). La determinación de estos parámetros requiere la obtención de datos de presión ventricular mediante micromanómetros de alta fidelidad.¹³⁶

Tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV)

Se define como TRIV de una cámara ventricular al periodo entre el cierre de la válvula sigmoidea y la apertura de la válvula AV correspondiente. Así, en el VD es el tiempo entre el cierre de la válvula pulmonar (CVP) y la apertura de la válvula tricúspide (AVT). Las características hemodinámicas del sistema pulmonar hacen que el CVP en relación a pico de presión ventricular se produzca de forma tardía. En condiciones normales la eyección del VD continúa a pesar de existir un gradiente ventrículo-arterial negativo, de tal forma que existe el retraso entre el punto de intersección entre la presión de arteria pulmonar (AP) y la presión del VD y la incisura dicrota que identifica el CVP que puede llegar a ser de unos 20-25 ms, mucho mayor que en el caso del VI. Este intervalo recibe el nombre de “*hang-out interval*” y es consecuencia de la inercia de la sangre eyectada desde el VD y la baja impedancia del árbol vascular pulmonar (Figura 1.6). El mismo fenómeno ha sido descrito en el VI y está condicionado por la pulsatilidad del flujo.¹³⁷ La magnitud de este fenómeno hace que el TRIV sea más corto en el VD que en la cámara izquierda y que incluso su existencia se haya puesto en duda en preparaciones experimentales a tórax abierto.^{119,138}

Aunque el TRIV puede alargarse en situaciones en las que la relajación esté enlentecida, la velocidad de descenso de la presión ventricular es uno sólo de los factores que pueden determinar la duración de este período.^{139,140} Así, no sólo los valores de presión sistólica en el VD, sino también la PAD y la presencia y duración del intervalo “*hang-out*” pueden condicionar la duración de este periodo, independientemente del estado de la relajación.¹⁴⁰

Valor mínimo de la derivada temporal de la presión del VD

La pendiente instantánea de descenso de la presión ventricular se obtiene mediante el cálculo de la derivada temporal de la presión (dP/dt); su valor mínimo (dP/dt_{min}) refleja la máxima pendiente de la caída de la presión ventricular durante la relajación (Figura 1.10).¹³⁶ En el VI coincide aproximadamente con el momento de cierre de la

válvula aórtica y se utiliza como marcador del inicio de periodo de relajación isovolumétrica en el registro de presión ventricular.

Un enlentecimiento de la relajación puede condicionar que la presión descienda de forma más lenta (valores dP/dt_{min} menos negativos). Sin embargo, al igual que la dP/dt_{max} , la dP/dt_{min} es un parámetro muy dependiente de las condiciones de carga. En términos comparativos, el valor absoluto de dP/dt_{min} en el VI es mucho mayor que en el VD,⁸ pero su comportamiento es similar. Así, su valor absoluto aumenta con el incremento de la presión sistólica ventricular existiendo una correlación lineal entre los valores de dP/dt_{min} y los valores de presión pulmonar, incluso en presencia de fallo ventricular derecho.¹⁴¹⁻¹⁴³ Esta estrecha relación con la postcarga junto al hecho de que dP/dt_{min} describe un único instante de la fase de relajación hace que una modificación en su valor no pueda ser interpretada como un cambio en las propiedades activas del miocardio. Esto se reconoce como una limitación de la dP/dt_{min} como índice global del estado de la relajación ventricular.¹³⁶

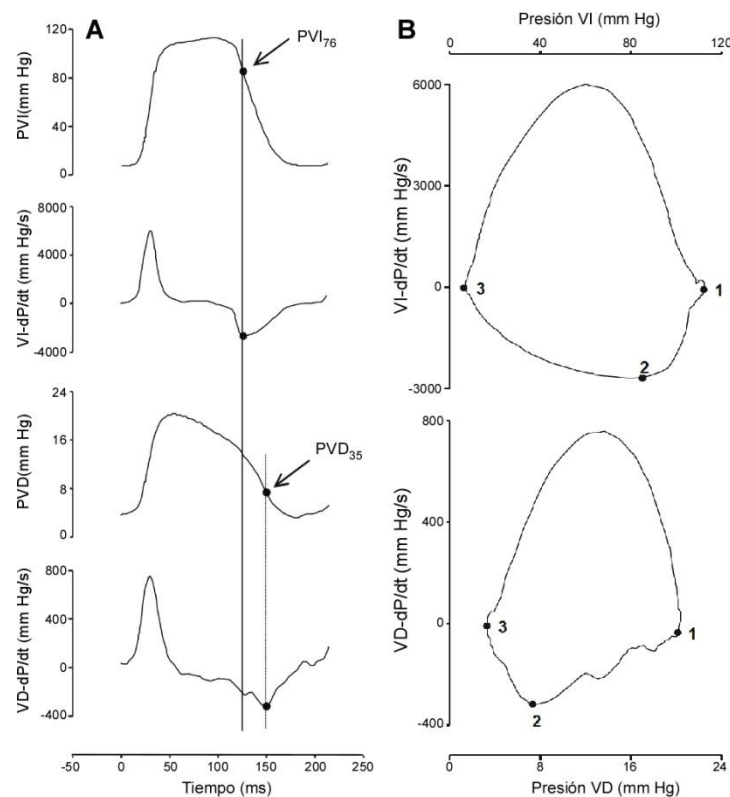


Figura 1.10. Registro simultáneo de la presión ventricular izquierda (PVI) y derecha (PVD) junto con la evolución temporal de la derivada de la presión (dP/dt). En el caso del ventrículo izquierdo la dP/dt_{min} se alcanza cuando la presión alcanza el 76% del valor máximo, por el contrario, en el ventrículo derecho dicho valor se produce cuando la presión ha caído hasta un 35%. Modificado de Correia-Pinto J. 2004.¹⁴¹

Como se puede apreciar en el panel A de la Figura 1.10, los valores de dP/dt_{min} no se alcanzan en ambos ventrículos de forma simultánea. Si se analizan los diagramas de fase $P - dP/dt$ (Figura 1.10; panel B), durante el descenso de la presión ventricular se pueden distinguir dos fases: una fase acelerativa, entre el valor máximo de la presión hasta dP/dt_{min} (puntos 1 y 2); y una fase decelerativa, entre dP/dt_{min} y la presión mínima ventricular (puntos 2 y 3). En el VD la mayor parte de la caída de presión se produce en la fase acelerativa, de tal forma que el mayor descenso de la presión ocurre antes de dP/dt_{min} .

Por otro lado, si se observa detenidamente el trazado de la dP/dt del VD, es llamativa la existencia de un doble contorno en la parte negativa del mismo con un pico precoz de menor magnitud que temporalmente corresponde a la dP/dt_{min} del VI y un pico mayor más tardío que constituye la dP/dt_{min} del VD. Este detalle ejemplifica que el fenómeno de interdependencia ventricular es también notable al inicio de la diástole.¹⁴¹

Constante tiempo de relajación isovolumétrica

El parámetro invasivo por excelencia para caracterizar la relajación ventricular es la constante de tiempo de relajación isovolumétrica. Al igual que en el VI, la presión ventricular durante el periodo de relajación isovolumétrica sigue una caída exponencial y su pendiente se puede expresar en términos de una constante que se denomina por la letra griega tau (τ).

El primer paso para su cálculo es definir el periodo de relajación isovolumétrica en el trazado de presión-tiempo. En el VI, el momento del cierre de la válvula aórtica se identifica mejor con el valor de la presión en el momento de la dP/dt_{min} que ocurre muy próximo al cierre de la válvula aórtica.¹³⁷ Esta aproximación también se ha propuesto como válida para detectar el CVP en el VD a pesar de la mayor caída de la presión ya se ha producido.^{9,140} En ausencia de trazado de presión auricular simultáneo, el límite inferior del periodo de relajación isovolumétrica se estima a partir de un valor de presión por encima de la presión ventricular telediastólica. En el caso del VI, ese valor de presión es la presión telediastólica más 5 mm Hg, mientras que en el caso del VD se han propuesto varias aproximaciones: bien el valor de presión telediastólica más 1 ó 3 mm Hg en función de las condiciones de carga,⁹ o bien el momento temporal en el que se alcanza el 10% del valor de la dP/dt_{min} .^{8,144}

Extrapolando los métodos utilizados en el VI, existen dos modos de ajuste exponencial de la presión del VD durante el periodo de relajación isovolumétrica. El más sencillo asume que la presión ventricular desciende exponencialmente a cero en ausencia de llenado ventricular.¹⁴⁵ Así la presión (P) en cualquier instante del periodo de relajación isovolumétrica se puede expresar como:

$$P = P_0 e^{-t/\tau} \quad (1)$$

donde P_0 es la presión en el instante cero (es decir en dP/dt_{min}), t es el tiempo, y τ la constante de relajación isovolumétrica. Esta función monoexponencial tiende invariablemente a una asíntota ($t \rightarrow \infty$) que es cero. En base a esta formulación matemática, el valor de τ es el tiempo que tarda en descender la presión ventricular aproximadamente a un 37% de su valor inicial y en general se considera que la relajación se ha completado en un tiempo $3.5 \cdot \tau$.¹⁴⁶

Si se asume que la asíntota de presión puede ser distinta de cero, se añade una constante a la expresión anterior. Así,

$$P = P_0 e^{-t/\tau} + P_\infty \quad (2)$$

de tal forma que para $t = \infty$, P podrá tomar un valor distinto de cero que representa un valor de presión pasiva al que tiende la presión ventricular durante el periodo de relajación isovolumétrica (ver más adelante).

La selección de la expresión (1) o la (2) ha sido objeto de debate. Estadísticamente, el modelo exponencial sin término independiente permite obtener valores de τ precisos con unos intervalos de confianza más estrechos al depender únicamente de dos parámetros. Sin embargo, en el ajuste con término independiente, el hecho de añadir un parámetro hace que el ajuste de los datos pueda ser más exacto aunque los errores estándar de los coeficientes estimados puedan ser mayores.¹⁴⁶ Así, la formulación exponencial con asíntota variable impone menos asunciones al ajuste, es mecánicamente más exacta y proporciona un parámetro cuya significación fisiológica es el de la presión pasiva presente durante el periodo de relajación isovolumétrica. Conceptualmente, sólo será nula si el volumen telesistólico del ventrículo coincide con el volumen de equilibrio (ver más adelante).¹⁴⁷

La existencia de esa presión pasiva en el momento del cierre de la válvula aórtica ha sido estudiada mediante modelos experimentales complejos dirigidos a estudiar el patrón de descenso de la presión del VI en ausencia de llenado mitral. Así se ha podido demostrar que con frecuencia el verdadero valor de P_∞ es distinto de cero y habitualmente negativo, hallazgo que sólo se puede explicar si tras la sístole el volumen de la cámara ventricular se encuentra por debajo de su volumen de equilibrio y existen fuerzas de retroceso elástico. Estos experimentos demuestran cómo la caída de la presión ventricular responde no sólo al proceso de relajación sino también al comportamiento pasivo de la cámara ventricular,¹¹⁵ de tal forma que en condiciones isovolumétricas tendríamos que tener en cuenta el componente pasivo de la presión desde el inicio de dicho periodo:

$$P = (P_0 - P_\infty)e^{-t/\tau} + P_\infty \quad (3)$$

A pesar de que la constante tiempo de relajación isovolumétrica (τ) amalgama en grado variable el proceso de relajación y el comportamiento elástico de la cámara, hoy día se considera el mejor indicador de relajación ventricular, ya que a diferencia de dP/dt_{min} presenta una menor dependencia del estrés sistólico y de la longitud telesistólica de las fibras.¹⁴⁵

A pesar de ser más inexacto desde el punto de vista mecánico, en los estudios hemodinámicos clínicos la aproximación monoexponencial simple sigue siendo la más utilizada, y se considera que valores de τ por encima de 48 ms son indicadores de alteración de la relajación en el VI.¹⁴⁸

De forma análoga al VI, la constante τ se utiliza para caracterizar la relajación del VD. La τ en el VD se obtiene a partir de un segmento más corto de la caída de la presión ventricular ya que en el momento de dP/dt_{min} la presión del VD ya ha disminuido aproximadamente un 60%.¹⁴² A pesar de ello, se ha demostrado que el número de puntos de la curva desde la dP/dt_{min} es suficiente para un adecuado ajuste de los datos.⁹

De forma análoga al VI, τ ha demostrado ser, en parte, dependiente de las condiciones de carga. Así modelos experimentales han puesto de manifiesto que su valor se relaciona de forma inversamente proporcional con la presión sistólica del VD.⁸ En cuanto a la conveniencia en el VD de la utilización del ajuste exponencial con o sin asíntota, estudios experimentales han sugerido que la asíntota de presión en condiciones

normales es próxima a cero pero no lo es en condiciones de sobrecarga crónica de presión, volumen o isquemia.⁹

Aunque el modelo exponencial presenta un excelente ajuste de los datos de presión durante el periodo de relajación isovolumétrica y permite obtener un parámetro robusto de caracterización de la relajación en ambos ventrículos, existen datos que muestran que la caída de la presión puede no ser exactamente exponencial. De hecho, la pendiente en la porción final de la curva es mayor que la que predice una caída exponencial.^{115,149} Eso ha llevado a desarrollar alternativas matemáticas al ajuste, probadas, casi exclusivamente, en el VI.

En el VI, se han propuesto varias alternativas de ajuste más complejas que el modelo exponencial para caracterizar la relajación en el VI que no se han utilizado hasta el momento en el VD y que han demostrado ser menos dependientes de la carga.^{126,150,151} Una de las alternativas al modelo exponencial es el modelo logístico en el que:¹⁵⁰

$$P = \frac{P_0}{1 + e^{t/\tau_L}} + P_\infty \quad (4)$$

En general, el valor de la constante de relajación isovolumétrica obtenida por el método logístico (τ_L) suele ser de menor magnitud que la τ obtenida con el ajuste exponencial. Según este modelo, τ_L es el tiempo necesario para que la presión ventricular disminuya aproximadamente al 54% desde su valor inicial. Para algunos autores, este ajuste de la disminución de la presión ventricular durante la relajación isovolumétrica es más fiable, ya que no tiene la dependencia de establecer un punto de corte que marque el final del periodo de la relajación isovolumétrica como el ajuste exponencial.^{115,150}

Por último, existe una formulación más general de la caída de la presión ventricular al inicio de la diástole que considera además del fenómeno de relajación si no también el comportamiento pasivo de la cámara ventricular (detorsión, cambios de forma). Esta formulación denominada modelo kinemático viene dada por la siguiente ecuación:^{151,152}

$$\frac{d^2P}{dt^2} + \frac{1}{\mu} \frac{dP}{dt} + E_k(P - P_\infty) = 0 \quad (5)$$

donde $\frac{d^2P}{dt^2}$ es el término inercial (las fuerzas de retroceso elástico generan un movimiento tisular que está sujeto a las leyes de inercia de acuerdo con la Ley de Newton); μ es la constante de desactivación (similar a τ) y E_k parámetro que caracteriza el retroceso elástico.¹⁵² Esta formulación permite un ajuste más exacto de los diagramas que relacionan dP/dt con la presión instantánea e incluye en el ajuste datos de presión previos a dP/dt_{min} . Sin embargo la complejidad de la dicha formulación hace que los parámetros μ y E_k sean difíciles de interpretar de forma aislada.¹⁵²

Propiedades mecánicas pasivas

Como hemos visto anteriormente, entendemos como propiedades pasivas ventriculares aquellas en las que únicamente intervienen las propiedades físicas de la cámara ventricular como material. Estas propiedades, al igual que la relajación modulan el gradiente de presión auriculo-ventricular responsable del llenado. El comportamiento pasivo de la cámara ventricular está determinado por la relación entre los cambios de presión ventricular que se generan a partir de un cambio del volumen. Se define como **volumen de equilibrio** (V_0) el volumen que adopta la cámara cuando la presión transmural es cero. En base a V_0 , las propiedades mecánicas pasivas elásticas se comportan de forma distinta en función de si el volumen ventricular instantáneo se encuentra por debajo o por encima de este valor. Siempre que el volumen ventricular se encuentre por debajo de V_0 , el ventrículo es capaz de almacenar energía potencial en sus paredes para facilitar posteriormente el llenado; en este caso las propiedades pasivas generan fuerzas de **retroceso elástico**. Siempre que el volumen ventricular se encuentre por encima de V_0 , las propiedades pasivas - la **rigidez** de la cámara - se opone al llenado (Figura 1.11).¹¹⁴

Así, una caracterización completa de las propiedades pasivas ventriculares requiere la descripción del comportamiento de la cámara ventricular en términos de la relación PV a ambos lados de su volumen de equilibrio.

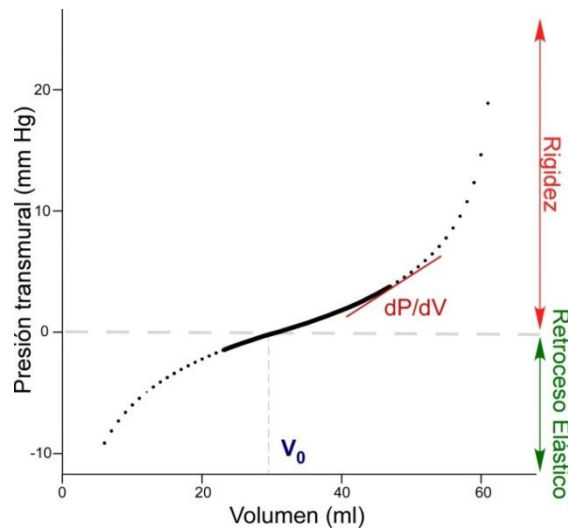


Figura 1.11. Esquema de la relación presión-volumen ventricular pasiva por encima (rigidez) y por debajo (retroceso elástico) del volumen de equilibrio (V_0). La línea de puntos define las propiedades mecánicas pasivas del ventrículo, mientras que la línea negra continua muestra su parte operativa en un latido en condiciones basales. La pendiente de la tangente trazada en cualquiera de los puntos de la curva (dP/dV) condiciona la magnitud del retroceso elástico o la rigidez.

Rigidez

Clásicamente, la rigidez ventricular se ha estimado a partir del análisis de la relación PV en telediástole, asumiendo que en esta fase el ventrículo está completamente relajado.^{10,153} La aproximación más habitual es extraer y combinar los datos de la porción telediastólica de varios latidos sometidos a diferentes niveles de precarga (*método de múltiples latidos*) obteniendo así la relación PV telediastólica (RPVTD) (Figura 1.12).

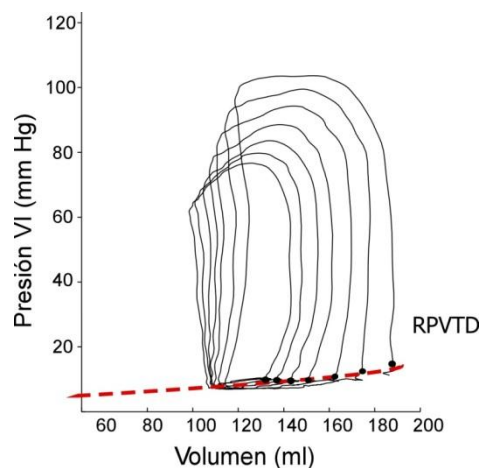


Figura 1.12. Obtención de la relación presión-volumen en telediástole (RPVTD) del ventrículo izquierdo a partir de los datos PV de latidos consecutivos obtenidos durante la disminución de la precarga mediante la oclusión de la vena cava inferior. Se realiza un ajuste no lineal (curva roja) a los puntos PV telediastólicos obtenidos en latidos sucesivos (puntos negros).

La *rigidez* de la cámara se define como el cambio en la presión por cambio en la unidad de volumen (dP/dV) por encima del volumen de equilibrio. Esto es equivalente a la pendiente de la tangente trazada en cualquiera de los puntos de la RPVTD, de tal forma que su valor varía en función del volumen de la cámara (Figura 1.11). Cuanto mayor sea la pendiente de la tangente, la rigidez operativa será mayor, es decir, “menos distensible”. De forma complementaria, el término *compliance* (dV/dP) hace referencia al cambio de volumen con respecto al cambio en la presión, siendo la inversa de la rigidez. Un desplazamiento a la izquierda de la RPVTD indica un ventrículo más rígido (menos distensible), mientras que un desplazamiento a la derecha indica un ventrículo con menor rigidez (mayor distensibilidad).¹⁰

Una vez obtenidos los datos PV en telediástole en distintos latidos, estos son objeto de un proceso de ajuste matemático con el fin de obtener parámetros que caractericen la rigidez ventricular. Este ajuste requiere el uso de análisis de regresión no lineal y, al igual que la relación entre el estrés (fuerza por unidad de área) y el *strain* (longitud relativa a una longitud estándar) en las preparaciones musculares aisladas, el ajuste más habitual es una curva monoexponencial, de tal forma que:^{10,153}

$$P = P_0 + Ae^{\beta V} \quad (6)$$

donde P representa la presión, P_0 es la asíntota de presión (en órgano intacto es común que exista un *offset*), A hace referencia a una constante, V es el volumen y β es la constante de rigidez ventricular. Así, la rigidez o pendiente de la RPVTD se puede expresar como $dP/dV = \beta(P - P_0)$, de tal forma que es dependiente de las presiones de llenado. Dado que la relación entre la presión y el volumen es exponencial, la relación entre la rigidez (dP/dV) y la presión es lineal y β (mL^{-1}) representa la pendiente de dicha relación y se considera la constante de rigidez de la cámara. La principal limitación de esta constante es que depende del tamaño de la cámara y no es una propiedad intrínseca.¹⁰

Una aproximación para reducir la influencia de la geometría y el tamaño de la cámara ventricular y así obtener un parámetro adimensional que permita realizar comparaciones entre sujetos es corregir la constante de rigidez por el volumen de la pared $\beta_w = \beta V_w$.¹⁵³ El volumen de la pared se puede obtener de forma directa con técnicas de imagen (RM o ecocardiografía 3D) o estimar a partir de los diámetros de la cámara asumiendo un modelo geométrico que suele ser un elipsoide. Otra aproximación, más

simple, es utilizar la *capacitancia*, o volumen de la cámara a una determinada presión (V_{20} , V_{30} ...) lo que permite comparar cambios en las propiedades en una misma cámara ventricular.¹⁰

Con la finalidad de resolver la limitación del modelo exponencial de la dependencia de la constante de rigidez del tamaño de la cámara así como de la inexistencia de un límite en el volumen ventricular máximo (volumen en el que el ventrículo perdería permanentemente sus propiedades) se propuso caracterizar la RPVTD mediante una formulación logarítmica.¹¹⁴ Así, la presión ventricular en el rango de volúmenes por encima de V_0 viene dada por:

$$P_{(V>V_0)} = -S_+ \cdot \log \frac{V_m - V}{V_m - V_0} \quad (7)$$

donde V_m es la asíntota de máximo volumen y S_+ es una propiedad del material.

Una función logarítmica es una función inversa a una exponencial, de tal forma que la aproximación logarítmica a la RPVTD es equivalente a la exponencial con la diferencia de que la primera escala el comportamiento pasivo del ventrículo a unos límites naturales de volumen. Así:

$$dP/dV = \frac{S_+}{(V_m - V)} \quad (7a) \quad \text{y} \quad S_+ = \frac{(dP/dV)}{(V_m - V)} \quad (7b)$$

donde S_+ es una constante que define la rigidez ventricular normalizada por el volumen instantáneo escalado en el rango de volúmenes operativos.

Para el ajuste de cualquiera de los dos métodos es necesario obtener datos PV mediante un método de múltiples latidos. El método más ampliamente utilizado es la disminución de la precarga mediante la oclusión de la vena cava inferior (VCI). La naturaleza invasiva del procedimiento es la principal limitación de este método en la práctica clínica. Durante los últimos años los esfuerzos se han dirigido a validar otros métodos más accesibles a la práctica clínica basados en latido único. Los resultados obtenidos sólo son aplicables al rango de volúmenes en los que el ventrículo está trabajando, de tal forma que cualquier cambio detectado puede no reflejar cambios reales en las propiedades pasivas del ventrículo.^{153,154}

En ambos casos, tanto si utilizamos el método de múltiples latidos como en el caso de latido único, la información que obtenemos puede estar modulada por factores ajenos a las propiedades estrictamente pasivas de la cavidad (efecto constrictor del pericardio, influencia de las fuerzas extrínsecas-interdependencia ventricular, presiones torácicas...). Por otra parte, en condiciones normales la relajación se completa en la primera parte de la diástole, por lo que se asume que la relajación no influye en la RPVTD. No obstante esta asunción puede no cumplirse en situaciones patológicas.

Desde un punto de vista conceptual, lo expuesto previamente para el VI puede ser aplicado al VD. La adquisición de datos PV con el método de múltiples latidos se ha realizado tanto en el ámbito experimental⁸ como en el ámbito clínico demostrando su aplicabilidad.^{69,155,156}

El estudio de la rigidez del VD en pacientes con hipertensión pulmonar tiene una gran importancia. En estos pacientes existe cautela a la hora de realizar maniobras de manipulación de precarga por lo que existe un gran interés en validar modelos de latido único más aplicables en la práctica clínica. Recientemente, la aplicación de este tipo de análisis en pacientes con síndrome de *Eisenmenger* ha permitido correlacionar parámetros de rigidez de la cámara con la rigidez de la sarcómera y parámetros histológicos.⁸²

Retroceso elástico

Tal y como hemos detallado anteriormente, la compresión y deformación de los elementos elásticos que constituyen el miocardio ventricular condicionan el almacenamiento de energía potencial durante la sístole, de tal forma que si la cámara ventricular se contrae por debajo de su V_0 , el ventrículo es capaz de almacenar dicha energía liberándola posteriormente, convirtiéndola en energía cinética durante el llenado.

En los años 50 se describen por primera vez valores de presión ventricular negativos tanto en el VI como en el VD lo que se puso inmediatamente en relación con el comportamiento elástico de ambas cámaras ventriculares.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Los procedimientos experimentales de clampaje mitral remoto demostraron posteriormente no sólo que el VI era capaz de generar presión subatmosférica sino que este hallazgo era proporcional al volumen telesistólico (VTS).^{115,160} En ausencia de llenado, la presión intraventricular no sólo puede ser negativa sino que en ocasiones es menor que la que se encuentra en presencia de llenado. Este hallazgo demuestra que la eliminación del efecto del llenado

permite separar el efecto de la relajación de las propiedades pasivas. De esta manera, los modelos experimentales de clampaje mitral controlado permitieron caracterizar la relación PV pasiva por encima y por debajo de V_0 (Figura 1.13).¹¹⁴

Estos primeros modelos experimentales^{114,161-163} junto a los datos adquiridos en pacientes sometidos a valvuloplastia mitral¹⁶⁴ pusieron de manifiesto que las propiedades pasivas por debajo de V_0 modulan el llenado ventricular y se pueden ver alteradas en situaciones patológicas.¹⁶³

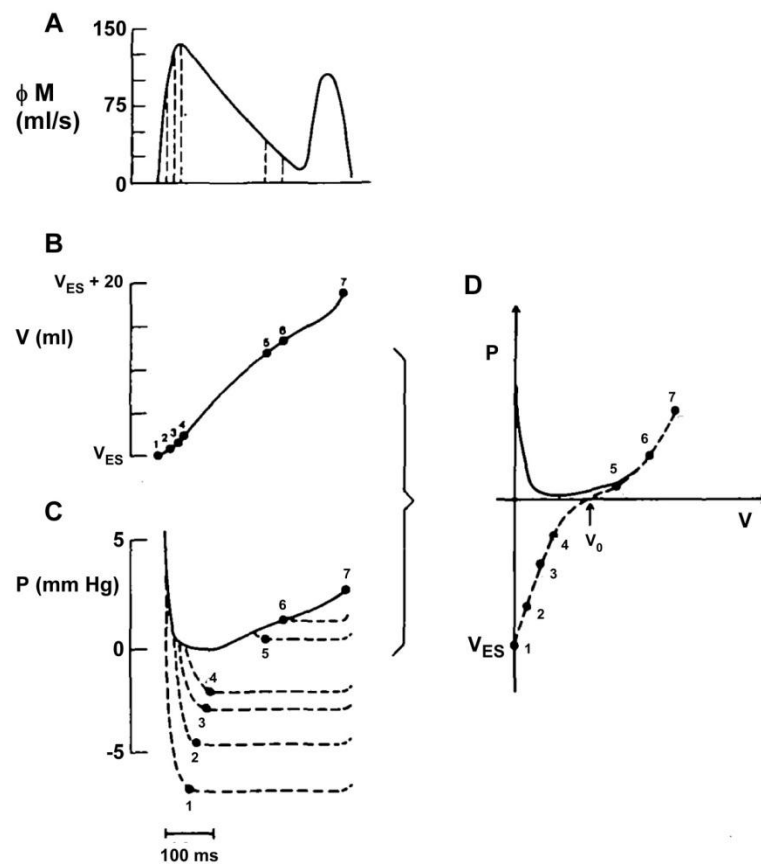


Figura 1.13. Método experimental de control del flujo mitral que permite obtener la relación presión-volumen (PV) pasiva a ambos lados del volumen de equilibrio en el ventrículo izquierdo (VI). Se muestra el flujo mitral (ϕM) (Panel A), el volumen ventricular (V) con respecto al volumen telesistólico (V_{ES}) (Panel B) y la presión ventricular (P) (Panel C) en cada uno de los momentos temporales en los que se bloquea el llenado mitral (numerados). El valor de la presión ventricular mínimo obtenido tras cada oclusión constituye el tono pasivo del VI una vez completada la relajación. En el Panel D se muestran los valores de PV en cada uno de las oclusiones lo que permite dibujar la relación PV pasiva del VI. Modificado de Nikolic S. 1988.¹¹⁴

La relación PV por debajo de V_0 es sigmoide¹⁵⁹ y el único modelo utilizado para describir esta porción de la relación PV ha sido el logarítmico.¹¹⁴ Así, de forma similar a la eq.7:

$$P_{(V < V_0)} = S_- \cdot \log \frac{V - V_d}{V_0 - V_d} \quad (8)$$

donde V_d es la asíntota de mínimo volumen y S_- la propiedad del material que define la deformabilidad de la cámara por debajo del volumen de equilibrio.

La complejidad e invasividad de estos modelos experimentales ha hecho que, hasta hace poco tiempo, la caracterización del fenómeno de succión haya estado relegada a procedimientos no aplicables a la práctica clínica; por la misma razón tampoco han sido nunca aplicados en el VD.

Sin embargo, es bien conocido que, de forma característica y más marcada que el VI, el VD es capaz de generar presión negativa el inicio de la diástole. Este fenómeno favorece el retorno venoso sistémico, facilita el llenado del VD y constituye una ventaja adaptativa.¹⁵ Procedimientos experimentales de los años 50 fueron los primeros en describir valores de presión ventricular derecha subatmosféricos (entre 0 y -1 mm Hg) a tórax abierto que se hacían más negativos al ocluir el llenado procedente de ambas cavas, del seno coronario y de la vena ácigos.^{158,165} Sin embargo, no es hasta principios de los años 80, cuando los valores negativos de presión en el VD a tórax cerrado se ponen en relación con los valores de presión intratorácica. Una primera hipótesis fue que la presión intrapleural adyacente al corazón podía influir en los valores de presión negativos hallados en el VD. Sin embargo, la constatación de que estos valores de presión intrapleural podían ser incluso positivos al final de la espiración (1.0 ± 0.6 mm Hg; rango de 0-2.8 mm Hg) descartó este mecanismo (Figura 1.14).¹⁴

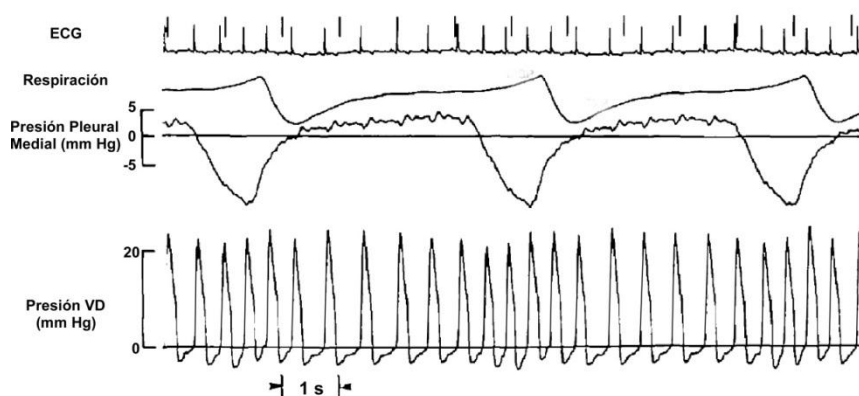


Figura 1.14. Registros simultáneos de electrocardiograma (ECG), movimientos respiratorios, presión intrapleural y presión en el ventrículo derecho (VD) en un perro. Durante la espiración, la presión en el VD sigue siendo negativa mientras que los valores de presión pleural adyacente son claramente positivos. Modificado de Sabbah HN. 1981.¹⁴

Como hemos visto, la capacidad del VD de crear presión subatmosférica es un fenómeno descrito hace muchos años e implica la intervención del retroceso elástico en el llenado del VD. Sin embargo, es escasa la información acerca de la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado del VD y los mecanismos implicados en la capacidad de succión del VD no han sido estudiados nunca en corazones intactos.¹⁴

A diferencia del VI, no existen datos experimentales que caractericen la presión ventricular derecha durante la diástole en ausencia de llenado. No obstante, además de la demostración de presión subatmosférica, otros datos indirectos sugieren que las fuerzas de retroceso elástico intervienen en el llenado del VD incluso en ausencia de valores de presión subatmosféricos. El análisis de intensidad de ondas del llenado tricúspide muestra que la energía de la onda expansiva generada por el VD al inicio de la diástole está relacionada tanto con la constante de relajación como con el VTS, lo que sugiere que las fuerzas de retroceso elástico juegan un papel facilitador en el llenado del VD.¹¹⁹

La imposibilidad de desacoplar las propiedades mecánicas activas y pasivas, así como la incapacidad de estimar la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado precoz del VD limitan la aplicación de los métodos de análisis clásico de los datos de PV en la cámara ventricular derecha. Recientemente, nuestro grupo ha podido desarrollar y validar un nuevo método numérico de optimización global para el análisis de datos PV del VI.¹³ A partir de las ecuaciones constitutivas de la diástole ya establecidas, se obtienen índices de función diastólica más exactos y reproducibles mediante el ajuste multivariado de todos y cada uno de los datos PV de un conjunto de latidos. Este nuevo método permite describir las propiedades mecánicas activas y pasivas en un corazón intacto y cuantificar el efecto de las fuerzas de retroceso elástico en la despresurización y el llenado rápido. Al utilizar la información de todo el ciclo cardíaco de uno o varios latidos y no sólo la correspondiente a una ventana temporal, este método no requiere la identificación del final del periodo isovolumétrico, y es mucho menos sensible a la identificación exacta de la telediástole. Una revisión de esta nueva metodología se presenta en la Sección de Métodos.

Otros elementos que modifican las propiedades pasivas ventriculares

El fenómeno de torsión-detorsión, el comportamiento viscoelástico del miocardio, el grado de repleción del árbol vascular coronario, y el fenómeno de interdependencia ventricular constituyen otros fenómenos que determinan el comportamiento pasivo de la cámara ventricular.¹¹³

En el VI la contracción de las fibras miocárdicas oblicuas hacen que el VI se retuerza sobre sí mismo en sentido inverso a las agujas del reloj; tras la eyección, la pared ventricular retrocede en sentido inverso. Este fenómeno de detorsión ocurre en parte durante la fase de relajación isovolumétrica siendo volumen independiente y está relacionado con la velocidad de la caída de la presión ventricular durante esta fase.^{166,167} La ausencia de fibras oblicuas en la pared libre del VD sugiere que la contribución del fenómeno de torsión-detorsión a la función del VD puede estar mediada únicamente por el comportamiento del septo. En condiciones de sobrecarga de presión del VD, la deformación del septo altera significativamente el grado de torsión-detorsión del VI.¹⁶⁸

El componente viscoelástico del miocardio hace referencia al componente de la presión ventricular determinado por la velocidad del llenado, es decir, la velocidad a la que se producen cambios en el volumen ventricular. Aunque el estrés parietal durante el llenado ventricular se explica mejor cuando se considera un modelo elástico con un elemento viscoso en paralelo,¹⁶⁹ su contribución a la presión ventricular izquierda durante la diástole no parece ser significativa.¹⁷⁰

En los últimos años se ha puesto especial atención a la contribución de la dinámica de fluidos intraventricular (vórtices) al llenado ventricular. Este mecanismo facilitador ha sido demostrado por nuestro grupo en el VI siendo proporcional a la esfericidad de la cámara. Este fenómeno puede justificar los valores disminuidos de rigidez que se han objetivado en ventrículos dilatados.^{171,172} El estudio de la dinámica de fluidos en el VD mediante ecocardiografía Doppler 2D tiene grandes limitaciones dada la compleja geometría del VD. No obstante, existen datos derivados del estudio tridimensional del patrón del flujo intraventricular en el VD que muestran, que al igual que en el VI, la dinámica de fluidos en el interior del VD constituye un mecanismo facilitador del llenado.^{173,174}

Impacto de la geometría ventricular en la función diastólica.

A pesar de que en términos cuantitativos la interdependencia ventricular en serie constituye la interacción ventricular más relevante,⁹² la interdependencia ventricular directa mediada por el septo interventricular y el pericardio es fisiológicamente fundamental y puede tener influencia en la diástole (ver más arriba, Sección 1.3.2).¹⁷⁵ Independientemente del efecto del pericardio, como veremos, el septo interventricular media de forma determinante el fenómeno de interdependencia ventricular durante la diástole.⁹⁵

La mayoría de los estudios experimentales y clínicos sobre la interdependencia ventricular durante la diástole han ido encaminados a valorar el efecto de la sobrecarga del VD sobre la RPVTD del VI. La sobrecarga de presión del VD de forma aguda condiciona el desplazamiento de la RPVTD del VI hacia arriba y hacia la izquierda lo que implica una disminución de la complianza del VI. Aunque este fenómeno ocurre de forma evidente con el pericardio íntegro, también ocurre aunque en menor magnitud a pericardio abierto (Figura 1.15; panel A).^{94,95} En esta situación, no es fácil establecer si los cambios en la RPVTD del VI son secundarios a la caída de la precarga por disminución del gasto cardíaco derecho o al incremento de la presión en el VD y el efecto del pericardio.⁹⁵

En este sentido, condiciones experimentales de control de presión de VD como del llenado del VI han permitido demostrar que este fenómeno: 1) es independiente del llenado VI, 2) está determinado por el efecto del pericardio, y 3) y se modifica por la transmisión de la presión del VD a través del septo interventricular de forma proporcional a su superficie.⁹⁵

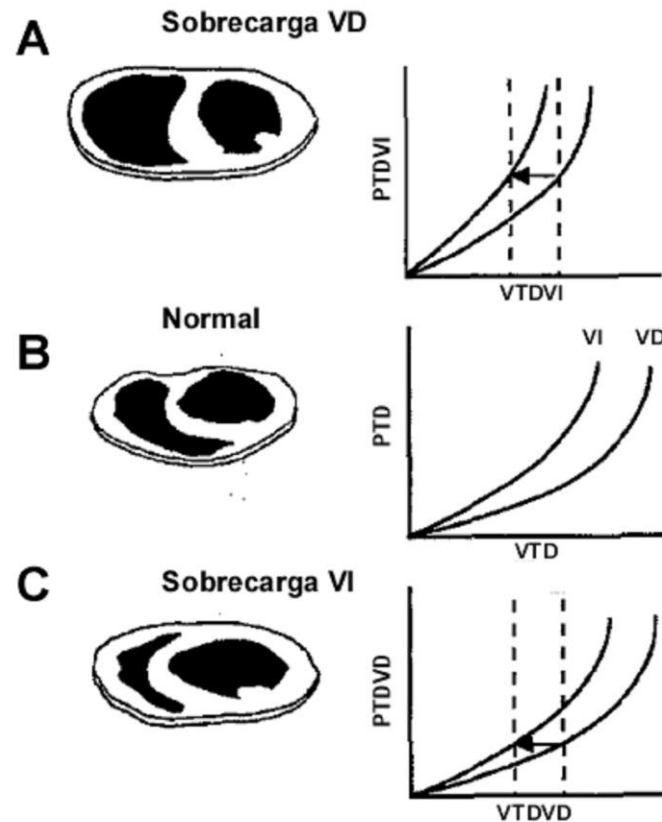


Figura 1.15. Impacto del fenómeno de interdependencia ventricular en la relación presión-volumen telediastólica (RPVTD) en ambos ventrículos. La sobrecarga aguda del ventrículo derecho (VD) (Panel A) condiciona un desplazamiento hacia la izquierda de la RPVTD del ventrículo izquierdo (VI), de la misma forma la sobrecarga del VI provoca el mismo efecto en la RPVTD del VD. Modificado de Santamore, WP. 1998.⁹²

Aunque el efecto de la interdependencia ventricular en la diástole del VI se ha constatado fundamentalmente en telediástole, existen varios mecanismos por los que, en situaciones de sobrecarga del VD, la contribución al llenado de las propiedades pasivas del VI por debajo de V_0 puede verse alterada. En primer lugar, la situación de disminución relativa de la precarga del VI puede disminuir la contractilidad del VI (mecanismo de *Frank-Starling*) de tal forma que el incremento del VTS puede disminuir el grado de torsión-detorsión del VI.¹⁶⁸ Independientemente del gasto cardíaco derecho, la sobrecarga de presión del VD condiciona el aplanamiento del septo interventricular hacia el VI durante todo el ciclo cardíaco. Este cambio en la geometría septal altera, por sí mismo, la función contráctil del septo disminuyéndola de forma proporcional al grado de la sobrecarga de presión.^{168,176} Dado que la orientación oblicua de las fibras que componen el septo condiciona el fenómeno de torsión del VI durante la sístole, la deformación septal puede afectar a la orientación espacial de sus fibras y contribuir aún más a la disminución del grado de detorsión del VI.¹⁶⁸

Aunque documentadas de forma menos exhaustiva, aquellas situaciones que condicionan una sobrecarga del VI pueden afectar de forma recíproca a la función diastólica del VD.⁹² Así, de la misma forma, la sobrecarga de presión del VI condiciona un desplazamiento y un aumento de la pendiente de la RPVTD del VD (Figura 1.15; panel C) condicionado, en parte, por la exacerbación de la morfología cóncava del septo.⁹⁶ Por otra parte, otras situaciones patológicas como la isquemia transitoria del VI alteran la función diastólica del VD independientemente del territorio coronario afectado.¹⁷⁷ Por último, como se ha señalado previamente (Sección 1.2.6), en pacientes con disfunción ventricular izquierda, la presencia de disfunción diastólica del VD ha demostrado ser independiente al grado de hipertensión pulmonar. En este contexto, el fenómeno de interdependencia ventricular puede condicionar en parte la función diastólica del VD.^{49,50}

Inicialmente se postuló que el comportamiento septo interventricular se asemeja a una membrana cuya disposición depende únicamente del balance de presiones a ambos lados de la misma.^{96,101,178} En condiciones experimentales a tórax abierto se ha demostrado que es necesario un gradiente VI-VD de -5 mm Hg para que el septo interventricular adquiera una morfología plana.⁹⁶ El hecho de que en ausencia de gradiente transeptal el septo mantenga su morfología cóncava hacia el VI sugiere que otros factores modulan también la conformación del septo. Mediante diversos modelos matemáticos^{102,103} se ha demostrado que, además del gradiente de presión transeptal, la relación de tamaño entre el VD y el VI,¹⁷⁹ la resistencia del miocardio del septo a la flexión, las propiedades del pericardio, y el grado de asincronía interventricular^{97,180} son también determinantes. Adicionalmente, cambios en la curvatura regional del miocardio pueden modificar los tensores de estrés y de deformación de las fibras miocárdicas, de manera que un cambio en la curvatura puede tener un impacto *per se* en las propiedades elásticas pasivas del septo.¹⁸¹

1.4.4 Concepto de trabajo de llenado ventricular

En el ámbito de la fisiología cardíaca el término de trabajo se introdujo a principios de los años 50 para describir el trabajo realizado por el VI para eyectar el volumen de sangre en un latido. Este concepto de trabajo se denominó trabajo latido o “stroke work” (SW).¹⁸²

Las curvas presión-volumen permiten representar el trabajo latido de forma sencilla, de tal forma que es el área circunscrita en el interior del asa PV asumiendo que la pérdida por fricción es despreciable (Figura 1.16). El área dentro del asa del diagrama de PV representa un trabajo como muestra el siguiente análisis dimensional:¹⁸³

$$[\text{presión}] \times [\text{volumen}] = \frac{[\text{fuerza}]}{[\text{área}]} \times [\text{volumen}] = [\text{fuerza}] \times [\text{longitud}] = [\text{trabajo}]$$

El trabajo latido es la diferencia entre el área bajo la curva $P(V)$ durante la sístole $[P_{sist}(V)]$ y el área bajo la curva $P(V)$ durante la diástole $[P_{dias}(V)]$, de tal forma que:

$$SW = \int_{VTS}^{VTD} P_{sist}(V) dV - \int_{VTS}^{VTD} P_{dias}(V) dV \quad (9)$$

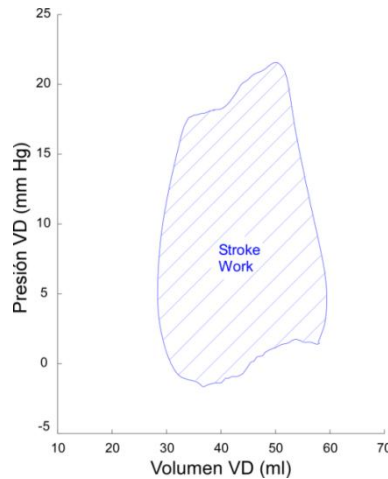


Figura 1.16. Diagrama presión-volumen (PV) del ventrículo derecho. El área delimitada por la curva PV representa el trabajo realizado por el ventrículo para eyectar la sangre en un latido, trabajo latido o “stroke work”.

De forma similar, es posible cuantificar la capacidad del VI de disminuir su presión por debajo de la presión auricular mediante el concepto de trabajo.¹¹¹ El trabajo durante el llenado se representa como el área bajo el eje abscisas en una gráfica que representa la diferencia de presión entre el VI y la AI (en ordenadas) con respecto al

volumen ventricular (en abscisas). El trabajo ventricular durante el llenado es, por tanto, la resultante del trabajo de vaciado de la aurícula y el trabajo realizado por el ventrículo. A su vez, el trabajo ventricular es la suma del trabajo realizado por los componentes activo y pasivo de la presión ventricular (ver Métodos, Figura 4.6).

Aunque el llenado es posible siempre que la presión auricular sea mayor que la presión ventricular, el fenómeno de llenado no implica que exista succión sobre la sangre (presión ventricular negativa). Siempre que la presión ventricular es positiva, la tensión de la pared es positiva, y aunque el ventrículo se está llenando no está succionando sangre de la aurícula. Sólo en el caso de que la pared ventricular se contraiga por debajo de su situación de equilibrio y el efecto de las fuerzas de retroceso elástico supere a la tensión parietal secundaria a la relajación, la tensión de la pared y la presión ventricular serán negativas, y el ventrículo estará succionando sangre de la aurícula.¹¹¹ Sorprendentemente, el trabajo de llenado del VD así como la contribución relativa de los fenómenos de relajación y las propiedades pasivas no han sido nunca cuantificados en el VD.

1.5 Adquisición de curvas de presión-volumen.

Tal y como hemos visto, el análisis de datos PV constituye la forma más exacta de caracterizar la función ventricular. La adquisición de datos PV requiere la adquisición de señales de presión intraventricular de alta fidelidad y una señal instantánea proporcional al volumen de la cavidad. Para ello, actualmente se emplean micromanómetros montados sobre catéteres de conductancia que permiten medir simultáneamente la presión intraventricular y una señal de conductancia instantánea proporcional al volumen de la cavidad a lo largo de todo el ciclo cardíaco.¹⁵³

El desarrollo de transductores de presión de estado sólido durante la segunda mitad del siglo XX permitió obtener una señal de presión de alta precisión. La aplicación de este tipo de transductores a la medición de las presiones en el sistema cardiovascular supuso un avance fundamental en la fisiología cardiovascular.¹⁸⁴ Sin embargo, la medida dinámica de los volúmenes ventriculares ha sido la principal limitación para el desarrollo de la fisiología cardíaca. El estudio y utilización de la conductancia eléctrica para la medida de volúmenes intravasculares se remonta a principios del siglo XX. Sin embargo, su aplicación a la medida de volúmenes intracardíacos no tiene lugar hasta principios de la década de los 80.^{185,186} Aunque utilizada inicialmente en el VI, su aplicación para la medida de volúmenes ventriculares derechos fue inmediata tanto en el ámbito experimental^{161,187-189} como en el clínico.¹⁹⁰

En el ámbito clínico, la utilización de un catéter de conductancia en el VD a través de un acceso venoso es una forma exacta y segura de medir volúmenes ventriculares.^{155,156,190-192} Actualmente ha resurgido el interés por esta técnica y la exploración de métodos de análisis de datos PV basados en latido único en respuesta a la ausencia de parámetros no invasivos que caractericen de forma exacta la función ventricular derecha.⁸¹ El presente capítulo pretende resumir algunas consideraciones teóricas del concepto y de la medida de la presión ventricular así como las bases físicas de la teoría de la conductancia y las consideraciones que requiere su aplicación a la obtención de medidas en el VD.

1.5.1 Transductores de presión.

La presión, desde un punto de vista físico, se define como fuerza por unidad de área. La unidad de presión en el Sistema Internacional de Medidas es el Pascal. Un Pascal es la presión que ejerce una fuerza de 1 Newton actuando de forma uniforme sobre un área de 1 m^2 . Sin embargo, la unidad utilizada habitualmente en fisiología cardiovascular es el milímetro de mercurio (mm Hg). Un mm Hg es la presión que ejerce una columna de mercurio de 1 mm de altura, a 0°C . En la práctica clínica, las presiones no se miden como una magnitud absoluta, sino como el exceso de presión con respecto a la presión atmosférica. Así, la existencia de una presión negativa hace referencia a una presión menor que la presión atmosférica (subatmosférica).

Debido a la naturaleza pulsátil de la dinámica cardíaca, la presión ventricular debe ser considerada como una fluctuación periódica de fuerza por unidad de área. Es decir, la presión debe interpretarse como una onda periódica compleja. Este tipo de ondas, desde el punto de vista matemático pueden ser analizadas, según el método propuesto por el físico francés Fourier, como la suma de una serie de ondas simples tipo seno de diferente amplitud y frecuencia. Como se expondrá más adelante, el análisis de la presión en el dominio de frecuencias es fundamental para comprender la necesidad de utilizar micromanómetros en la adquisición de señales de presión en el ámbito de la investigación cardiovascular.

Transductores de presión de rellenos de fluido

Por su menor complejidad es la tecnología más frecuentemente utilizada en la práctica clínica para medir la presión ventricular. Estos transductores consisten en un diafragma de metal conectado a un sistema eléctrico, de tal forma que el incremento de la presión en el diafragma modifica la resistencia eléctrica del sistema. Este cambio en la resistencia eléctrica es amplificado, filtrado y registrado como un cambio de voltaje con respecto al tiempo. Estos transductores se encuentran en un sistema extracorpóreo por lo que la onda de presión ha de ser transmitida desde su origen en el interior del organismo hasta el transductor de presión. La luz del catéter, que se encuentra en contacto directo con la fuente de generación de presión, se conecta a través de un sistema relleno de fluido con el diafragma del transductor de presión. De este modo, la onda de presión alcanza el diafragma y provoca su movimiento.

Para comprender la principal limitación de este sistema es fundamental conocer las implicaciones teóricas que derivan de la naturaleza pulsátil de la señal de presión ventricular. La presión ventricular experimenta fluctuaciones periódicas en cada ciclo cardíaco de tal forma que el número de veces que ocurre un ciclo en un segundo se denomina frecuencia fundamental de generación de la presión cardíaca. Así, el intervalo de tiempo de un ciclo cardíaco a una frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto (lpm) es de 1 segundo y, por tanto, la frecuencia fundamental será de 1 Hz. Al igual que cualquier otra onda periódica, la onda de presión puede descomponerse mediante análisis de Fourier en frecuencias armónicas múltiplos de la frecuencia fundamental. Es decir, a una frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto, la frecuencia fundamental es de 2 Hz y sus cinco primeras frecuencias armónicas son 2, 4, 6, 8 y 10 Hz.

La respuesta en frecuencia de un sistema manométrico se define como la relación entre la amplitud de la señal registrada por dicho sistema y la amplitud de la señal medida, a lo largo de todo el rango de frecuencias de la onda de presión.¹⁹³ La primera consecuencia práctica del análisis en el dominio de frecuencias es que, para registrar la presión forma exacta, un sistema debería responder con la misma amplitud a lo largo de todo el rango de frecuencias contenido en la onda de presión, es decir, debería tener una respuesta en frecuencia plana en ese rango.¹⁹³ Si esto no ocurre así, la amplitud de los componentes de mayor frecuencia será atenuada, y la de los componentes con menor frecuencia será amplificada, dando lugar a una distorsión de la onda de presión real.

Cuando se examinan las ondas de presión ventricular y aórtica en el dominio de frecuencias, se observa que más del 99% de la señal está contenida dentro de sus 10 primeros armónicos.¹⁹⁴ Para una frecuencia cardíaca de 120 lpm, la frecuencia del décimo armónico es de 20 Hz, y, por tanto, en estas condiciones se requiere un sistema de medición de presiones que responda con una misma amplitud hasta una frecuencia de al menos 20 Hz. Sin embargo, el rango de la respuesta en frecuencia de los sistemas manométricos rellenos de fluido habitualmente utilizados en la práctica clínica es inferior a 20 Hz. Esta inadecuada respuesta en frecuencia inherente a los transductores rellenos de fluido impide el cálculo de medidas fisiológicas fundamentales como la derivada temporal de la presión (dP/dt). Para este tipo de cálculos, el transductor de presión debe tener una respuesta en frecuencia mucho mayor, plana hasta un rango de al menos 60 Hz.¹⁹⁵

La respuesta en frecuencia de un transductor de resistencia variable relleno de fluido depende además de otros factores como son la frecuencia natural del sistema y del grado de amortiguamiento o “*damping*”. El diafragma del dispositivo una vez estimulado oscila con un movimiento armónico simple cuya frecuencia se denomina frecuencia natural del sistema. Dado que la situación de ausencia de fricción no existe, parte de la energía del sistema se disipa de tal forma que la frecuencia natural sufre cierto grado de amortiguamiento.

Una óptima respuesta en frecuencia del transductor depende de que la frecuencia natural del sistema sea lo más elevada posible y de minimizar el amortiguamiento. La frecuencia natural del sistema es directamente proporcional al diámetro de la luz del catéter e inversamente proporcional a la longitud del catéter. Además, la frecuencia natural del sistema depende también de la complianza del catéter y los sistemas de conexión y de la densidad del fluido que rellena el sistema. En base a esto, la mayor frecuencia natural se conseguiría, en condiciones ideales, con un catéter de luz amplia, corto, rígido y relleno de líquido poco denso, algo poco factible en la práctica tanto clínica como experimental. Por otra parte, el amortiguamiento óptimo del sistema será aquel que mantenga la respuesta plana hasta que la frecuencia de la onda de presión se asemeje a la frecuencia fundamental del sistema, algo también difícil de conseguir en la práctica.

Micromanómetros

Los micromanómetros son transductores de presión de estado sólido miniaturizados cuyo elemento sensor está fabricado con un material semiconductor y colocado en el punto en el que se quiere obtener la medida. Estos transductores se colocan en el extremo de una gran variedad de catéteres. Generalmente se colocan en un lateral para evitar artefactos relacionados con el flujo, y, por tanto, están en contacto directo con la fuente de generación de presión. A diferencia de los sistemas rellenos de fluido, los micromanómetros proporcionan una excelente respuesta en frecuencia, con una respuesta plana hasta los 10000 Hz. Esta respuesta en frecuencia se refleja en un fiel registro de la onda de presión, e incluso de los ruidos cardiacos que permite el cálculo de índices complejos de función ventricular expuestos anteriormente. Como desventaja fundamental resaltar la elevada inestabilidad térmica de estos dispositivos lo que requiere una cuidadosa calibración (ver Métodos).

1.5.2 Conductancia

El método de la conductancia se basa en aprovechar la conductividad de la sangre para aproximarse al volumen ventricular. La sangre es un buen conductor eléctrico de tal forma que sus valores de resistividad (ρ) se encuentran en torno a $160 \text{ ohmios } (\Omega) \cdot \text{cm}$ frente los más de $400 \text{ } \Omega \cdot \text{cm}$ de la pared ventricular. Debido a esta diferencia de resistividad, la conductancia en el interior de una cámara cardiaca es proporcional a su volumen.

Un catéter de conductancia consiste en un catéter de angiografía convencional sobre el que se montan una serie de electrodos (generalmente de platino) distribuidos de forma equidistante (Figura 1.16). Así, el volumen de sangre entre dos electrodos será el cilindro definido por las superficies delimitadas por la posición de los electrodos y el endocardio. El volumen total de la sangre en el ventrículo se obtiene como la suma del volumen de estos cilindros.

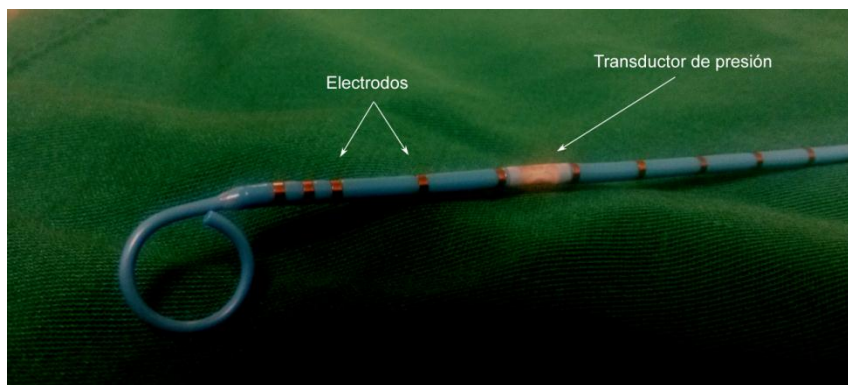


Figura 1.16. Catéter de conductancia.

El cambio en la conductancia durante el ciclo cardiaco es el resultado del cambio en la resistencia eléctrica resultante, a su vez, del cambio en el área de sección transversal del cilindro limitado por dos electrodos contiguos. Así, la relación entre la resistencia y el área de la sección transversal del cilindro viene dada por:

$$R = \frac{\rho L}{A} \quad (10)$$

donde R es la resistencia eléctrica, ρ es la resistividad de la sangre, L la distancia entre electrodos y A el área de sección transversal del cilindro. La conductancia es la magnitud recíproca a la resistencia eléctrica ($G = 1/R$).

La aplicación de una corriente eléctrica alterna entre los dos electrodos extremos del catéter genera un campo eléctrico. La señal de conductancia registrada en cada segmento a lo largo del tiempo (G_t) está definida por el cociente entre la corriente aplicada y la diferencia de potencial registrada por electrodos consecutivos. Así, el volumen de sangre de un segmento a lo largo del tiempo (V_{it}) es una función de la conductancia registrada en ese segmento, de la resistividad de la sangre y la distancia entre los electrodos:

$$V_{it} = 1/\alpha_i \cdot (L_i^2/\rho_i) \cdot (G_{it} - G_{ip}) \quad (11)$$

donde para cada segmento i , V_{it} es su volumen segmentario, L_i la distancia entre electrodos, ρ_i la resistividad de la sangre y G_{it} la conductancia segmentaria. La pendiente (α_i) y la conductancia paralela (G_{ip}) son constantes de calibración. Así, el cálculo de los volúmenes ventriculares absolutos a partir de las señales de conductancia requiere la estimación de la conductancia correspondiente a estructuras extrínsecas a la cámara ventricular (G_p). La pendiente (α) corrige del error que genera la inhomogeneidad del campo eléctrico.

Conductancia paralela

Aunque la resistividad de la pared ventricular es relativamente elevada, existe de forma inevitable una dispersión del campo eléctrico más allá de las paredes del VD de tal forma que una parte de la conductancia medida corresponde a estructuras extrínsecas al volumen de sangre intraventricular, este componente de la conductancia se denomina conductancia paralela (G_p). La estimación más habitual de la G_p se realiza mediante la técnica de la dilución de suero salino hipertónico.¹⁸⁶ La infusión de un bolo de suero salino hipertónico al 10% causa un aumento brusco de la conductancia en el interior de la cámara ventricular. El incremento aparente del volumen mientras la conductancia de las estructuras adyacentes permanece constante permite dibujar un punto teórico en el que el volumen telesistólico de la cámara es igual al telediastólico. Este punto identifica el volumen resultante de la corriente conducida a través de las estructuras circundantes.

Este método de calibración asume que la G_p es constante a lo largo del tiempo. Sin embargo existen numerosas fuentes de variabilidad. En la práctica, los movimientos respiratorios parecen ser la principal causa de variabilidad en el VD por lo que estas medidas han de realizarse suspendiendo la ventilación o en apnea. En términos comparativos la G_p del VD es mayor que la del VI. El menor espesor de la pared del VD y su proximidad con el resto de estructuras mediastínicas hace que la dispersión del campo eléctrico sea mayor. Esto se traduce en cambios significativos de la G_p durante el ciclo cardíaco.¹⁹⁶ Además, la densa trabeculación de la pared del VD también puede explicar parte de la G_p , aunque el volumen contenido en ella puede estar siendo medido por el catéter.¹⁸⁸

Inhomogeneidad del campo eléctrico

El factor α deriva teóricamente de la inhomogeneidad del campo eléctrico y se estima por la pendiente entre el volumen real y el derivado de la conductancia tras ser corregido por la conductancia paralela. Su cálculo requiere la obtención del volumen latido por otro método adicional, habitualmente por termodilución. La no uniformidad del campo eléctrico es consecuencia de que los electrodos actúan como fuentes eléctricas puntuales más que como superficies planas de tal forma que la densidad del campo eléctrico cae exponencialmente con la distancia al eje longitudinal del catéter. Así, la no uniformidad del campo es mayor cuanto mayor son los volúmenes ventriculares. En ausencia de conductancia paralela, este fenómeno condiciona una infraestimación de la conductancia y, por lo tanto, de los volúmenes ventriculares.

El factor α también se afecta por la proporción del ventrículo sujeto al campo eléctrico. La compleja geometría del VD afecta significativamente a la obtención de α ya que la técnica de conductancia asume que el campo eléctrico es paralelo al eje largo de la cámara ventricular y que la rellena de forma completa. Sin embargo en el VD existen dos ejes claramente diferenciados, uno que va desde el ápex a la válvula tricúspide y otro desde el ápex a la válvula pulmonar (ver Sección 1.3.2). Por esta razón, el campo eléctrico generado en el VD siempre será menos homogéneo que en el VI y el factor α estará condicionado por la posición del catéter. En general, se obtiene un campo más homogéneo cuando el catéter se coloca a través del tracto de salida del VD.^{156,162} Para compensar estas limitaciones se ha introducido un campo de excitación dual que emplea un segundo campo eléctrico de polaridad opuesta mediante un segundo par de electrodos.

Esto proporciona un campo eléctrico más homogéneo y consigue una medida más exacta de los volúmenes ventriculares.⁵

Métodos de calibración basados en imagen

En caso de disponerse de una técnica de imagen simultánea, puede realizarse la calibración a partir de dos medidas de volumen simultánea. Típicamente, nuestro grupo ha utilizado este método de calibración utilizando medidas de volumen telediastólico y telesistólico obtenidos mediante ecocardiografía bi- o tri-dimensional, tanto en el ámbito clínico como experimental, con resultados satisfactorios.^{13,117,197-199} De esta forma, la señal de conductancia aporta la morfología de la forma de onda de volumen ventricular, la cual se calibra para que sus valores máximos y mínimos coincidan con los valores medidos con ultrasonidos. La calibración de señal de conductancia para el presente estudio se realizó utilizando medidas de volúmenes telediastólico y telesistólico del VD obtenidos con ecocardiografía tridimensional (ver Métodos, Sección 4.5).¹⁶

1.6 Aproximación no invasiva a la función diastólica del VD

En los últimos años se han invertido muchos esfuerzos en la caracterización no invasiva de la función ventricular derecha. Sin embargo, todavía se acepta que los índices de función diastólica del VD actualmente disponibles siguen sin ser realmente robustos e independientes de las condiciones de carga.²⁰⁰

Los parámetros ecocardiográficos que se utilizan actualmente para valorar la función diastólica del VD reproducen los utilizados para caracterizar la función diastólica del VI. Así, se valoran las velocidades del flujo transtricuspídeo (E, A, E/A), las velocidades del anillo tricúspide obtenidas mediante Doppler tisular (E', A', E/E'), el tiempo de deceleración del llenado precoz, el TRIV y, en los últimos años, parámetros de *strain* diastólico.^{26,201} Estos parámetros se acompañan siempre de la estimación de la PAD. La aproximación habitualmente utilizada para ello es la medida del diámetro de la cava y su colapsabilidad o bien con el patrón de flujo en las venas hepáticas.²⁶ De forma análoga al VI, la relación E/e' se ha propuesto como parámetro para estimar la PAD.^{202,203}

Un signo ecocardiográfico específico de un VD restrictivo es la presencia de flujo pulmonar anterógrado al final de la diástole. Este signo ha sido descrito en pacientes con tetralogía de Fallot y refleja que cómo una presión telediastólica en el VD elevada es capaz de abrir la válvula pulmonar y transmitir la contracción auricular.^{66,69}

Otro método de valoración de la función diastólica del VD basado en el postprocesado de imágenes Doppler consiste en la estimación de la diferencia de presión de llenado del VD a partir de imágenes Modo M color del llenado transtricúspide. Esta estimación ha demostrado ser un índice fiable, preciso y reproducible de función diastólica del VD.¹⁹⁷ Los parámetros de ecocardiografía Doppler mencionados tienen importantes limitaciones, derivadas, no sólo de la variabilidad respiratoria, sino de la escasa información que existe acerca de su verdadero significado fisiopatológico. Son pocos los estudios que correlacionan dichos parámetros con medidas invasivas de función diastólica en grupos pequeños de pacientes.^{197,204,205}

Si bien existen ya algunos estudios clínicos que utilizan estos índices de función diastólica basados en ecocardiografía-Doppler, se trata de parámetros indirectos que no reflejan de forma inequívoca el estado de las propiedades diastólicas intrínsecas. Por lo

tanto, conocer la el papel exacto de cada una de las propiedades mecánicas activas y pasivas en la fisiología de la cámara ventricular sólo puede basarse en los métodos de referencia de curvas PV. Este será el método fundamental utilizado para el presente trabajo y sobre el que se sustentan sus conclusiones. Futuros estudios permitirán analizar las implicaciones que los resultados del presente estudio tienen sobre los índices no invasivos de estimación de la función diastólica del VD.

2. HIPÓTESIS

El trabajo de la presente Tesis de Doctoral se sustenta sobre las siguientes hipótesis:

- El gradiente de presión aurículo-ventricular responsable del llenado del ventrículo derecho está determinado por la presión de la aurícula derecha y por las propiedades ventriculares activas y pasivas que condicionan la caída de la presión ventricular al inicio de la diástole.
- La contribución relativa de cada una de las propiedades mecánicas durante la diástole del VD se modifica con intervenciones hemodinámicas agudas (modulación del tono adrenérgico, sobrecarga aguda de volumen y de presión).
- Los efectos de estas intervenciones se deben tanto a su efecto sobre las propiedades mecánicas intrínsecas como a cambios operacionales transitorios mediados por modificaciones de los volúmenes ventriculares.
- El retroceso elástico tiene un papel determinante la función diastólica del VD al facilitar la despresurización y el llenado rápido en las fases iniciales de la diástole. La existencia de fuerzas de retroceso elástico es la causante de los valores de presión subatmosféricos observados en el VD durante la diástole.
- La aplicación de métodos numéricos de optimización global al análisis de datos presión-volumen del VD permite desacoplar el efecto de cada una de estas propiedades y estimar su contribución real al llenado del ventrículo derecho en corazones intactos.

- Es posible cuantificar la contribución de las propiedades diastólicas intrínsecas del VD y del vaciado de la aurícula derecha al llenado rápido del VD en términos de trabajo de llenado.
- La interdependencia interventricular directa modifica la morfología del septo. Los cambios en la geometría tridimensional del septo modifican las propiedades mecánicas diastólicas del VD y su contribución al llenado en situaciones de sobrecarga hemodinámica aguda.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

El objetivo general de este estudio es caracterizar la contribución de las propiedades diastólicas intrínsecas, relajación y fuerzas elásticas pasivas, al llenado del VD en un modelo experimental animal de intervención hemodinámica aguda.

3.2 Objetivos específicos

- Aplicar un nuevo método de análisis de datos PV basado en métodos numéricos de optimización global a la caracterización de la función diastólica del VD.
- Desacoplar la presión condicionada por la relajación ventricular de la presión condicionada por las propiedades pasivas ventriculares a lo largo de toda la diástole del VD.
- Cuantificar la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado precoz del ventrículo derecho y la presencia de relajación residual al final de la diástole.
- Cuantificar la contribución de las propiedades diastólicas intrínsecas del VD y del vaciado de la aurícula derecha al llenado rápido del VD en términos de trabajo de llenado.
- Valorar el efecto de maniobras de modulación inotrópica y de sobrecarga aguda de volumen y presión sobre las propiedades diastólicas intrínsecas del VD.

- Analizar las variaciones de la geometría del septo interventricular en términos de curvatura durante maniobras de sobrecarga aguda del ventrículo derecho mediante el análisis de imágenes ecocardiográficas tridimensionales del VD.
- Analizar cómo el fenómeno de interdependencia ventricular directa condiciona la geometría del septo interventricular y cómo estos cambios geométricos modulan las propiedades diastólicas intrínsecas del VD y su contribución al llenado durante la diástole.

4. MÉTODOS

Para el desarrollo del presente trabajo se diseñó un modelo experimental porcino destinado a obtener medidas simultáneas derivadas de datos de PV e imágenes de ecocardiografía 3D del VD en diferentes condiciones hemodinámicas a tórax cerrado.

4.1 Consideraciones éticas

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a las guías de la Directiva Europea 2010/63/EU incorporadas al ordenamiento jurídico español en el Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación. El protocolo fue aceptado por el Comité Ético de Experimentación Animal del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (Órgano habilitado por la Comunidad de Madrid).

Los animales fueron proporcionados por el Instituto Madrileño de Investigación y Desarrollo Rural, Agrario y Alimentario situado en Madrid (España) y los procedimientos se llevaron a cabo en el Quirófano del Departamento de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

4.2 Procedimiento experimental

Se instrumentaron 13 cerdos minipig adultos (43 ± 8 kg) bajo anestesia general. La inducción anestésica se realizó mediante la administración intravenosa de propofol (1.5 mg/kg) y fentanilo (5 µg/kg). Los animales fueron intubados y conectados a un ventilador controlado por volumen. Los parámetros de ventilación iniciales fueron los

siguientes: un volumen corriente de 10 ml/kg, una frecuencia respiratoria de 15 ciclos/min, y ausencia de presión positiva al final de la expiración. Estos parámetros se ajustaron posteriormente conforme a los resultados de controles gasométricos arteriales horarios. Durante toda la instrumentación se mantuvo anestesia completa y relajación mediante la infusión de propofol (0.2 mg/kg/min) y bolos repetidos de fentanilo (50 µg/h), y cisatracurio (0.3 mg/kg/h). La profundidad anestésica se controló mediante la evaluación de los reflejos oculares, y mediante monitorización respiratoria y cardiovascular (ausencia de impulso respiratorio, presión arterial y frecuencia cardíaca), evaluándose siempre previamente a la administración del bloqueante neuromuscular.

Disecamos ambos paquetes vasculares yugulares y femorales para la obtención de los accesos venosos y arteriales necesarios para la colocación de los catéteres, para la monitorización invasiva de la presión arterial y la presión venosa central, así como para la administración de fármacos. Se realizó sondaje urinario mediante una talla vesical para control de la diuresis y monitorización de la temperatura. Con el fin de facilitar la adquisición de planos ecocardiográficos apicales realizamos una incisión subxifoidea bajo el diafragma sin apertura del tórax. Una vez concluidos los procedimientos quirúrgicos los animales fueron anticoagulados con heparina sódica (100 UI/kg/2 horas).

A través del acceso yugular derecho se posicionó un catéter 7F de presión-conductancia (distancia interelectrodos 10 mm) (CD-Leycom, Holanda) en el VD y se conectó a un procesador específico (Sigma 5DF, CD-Leycom). Se obtuvieron señales de presión de alta fidelidad mediante sendos catéteres 5F provistos de micromanómetros (Millar Instruments Inc., Houston, Texas, EEUU) colocados en la AD y en el VI. A través de la vena femoral izquierda se introdujo un balón de oclusión de 30 mm de diámetro (PTS404, NuMED, Inc. Canadá). Para realizar las oclusiones de la cava, el balón se avanzó hasta la desembocadura de la VCI en la AD en cada una de las fases hemodinámicas, comprobando su posición mediante ecocardiografía antes de proceder a su inflado con 20 ml de suero salino. El esquema experimental se muestra en la Figura 2.1.

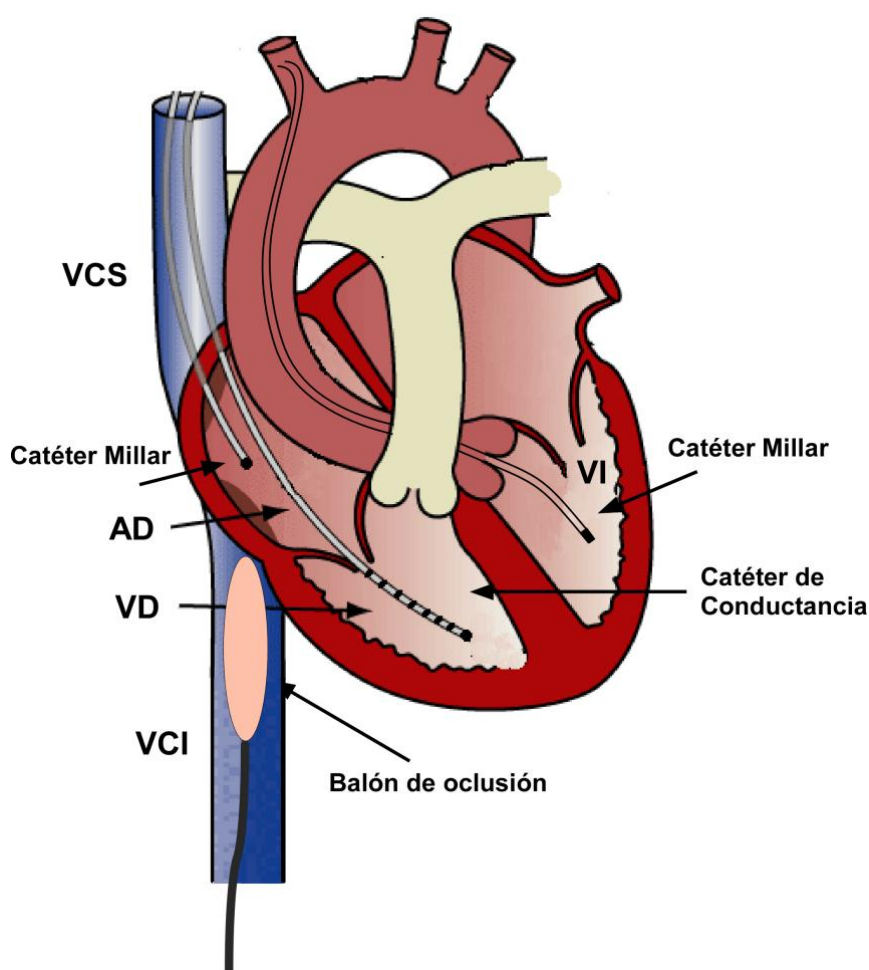


Figura 4.1. Esquema de instrumentación experimental.

Las imágenes ecocardiográficas se adquirieron con equipos Vivid 7 y Vivid 9 (GE Ultrasound, Horten, Noruega). Para las adquisiciones ecocardiográficas 2D y Doppler se utilizó un transductor de 2.0-4.0 MHz mientras que las imágenes 3D se adquirieron con el transductor volumétrico.

4.3 Intervenciones hemodinámicas

En cada uno de los procedimientos experimentales se llevaron a cabo intervenciones combinadas en las que se incluyeron modulación inotrópica con fármacos, aumento agudo de la precarga y, finalmente, inducción de sobrecarga aguda de presión y fallo ventricular derecho mediante la infusión de endotoxina. Los animales fueron sacrificados al final de cada experimento mediante sobredosis de pentobarbital sódico (60 mg/kg).

4.3.1 Modulación inotrópica

Tras la adquisición de datos PV en condiciones basales, se adquirieron de forma secuencial señales PV tras la modificación el tono adrenérgico. Para ello, se empleó esmolol y dobutamina como bloqueante y agonista beta adrenérgico β_1 selectivos, respectivamente. Los receptores β_1 predominan en el corazón y su estimulación da lugar a un aumento de la frecuencia cardíaca, de la velocidad de conducción AV y de la contractilidad ventricular, mientras que su bloqueo tiene efectos contrarios.²⁰⁶

El esmolol es un bloqueante β_1 cardiosselectivo de vida media ultracorta (8 minutos).²⁰⁶ La dosis de esmolol administrada fue 500 $\mu\text{g/kg}$ a través de una vía venosa central en bolo seguida de una perfusión con un ritmo de infusión inicial de 50 $\mu\text{g/kg/min}$ con incrementos sucesivos cada 5-10 minutos hasta objetivarse un descenso del 15-20% en la máxima derivada de la presión con respecto al tiempo (dP/dt_{max}) o hasta una velocidad de perfusión máxima de 200 $\mu\text{g/kg/min}$ (75-200 $\mu\text{g/kg/min}$). La dosis media administrada en infusión fue $135 \pm 69 \mu\text{g/kg/min}$.

La dobutamina es una catecolamina sintética de acción rápida, agonista selectivo de los receptores β_1 . Con una vida media plasmática de 2 minutos, es capaz de alcanzar concentraciones estables a los 10 minutos del comienzo de la infusión.²⁰⁶ Se administró en perfusión continua a través de acceso venoso central a una velocidad de 2,5 $\mu\text{g/kg/min}$. Las señales hemodinámicas fueron adquiridas una vez alcanzado el máximo efecto (aproximadamente a los 10-15 minutos del comienzo de la infusión).

La administración de cada uno de los fármacos se realizó de forma secuencial siempre seguida del tiempo apropiado para el lavado del fármaco previamente utilizado, superior en todos los casos a los 20 minutos, de tal forma que se alcanzaron nuevamente las condiciones hemodinámicas basales entre cada una de las fases.

4.3.2 Aumento de la precarga

El aumento brusco de la precarga se realizó mediante la infusión de 1000-1500 ml de suero salino al 0.9% en un periodo de 5-10 minutos.

4.3.3 Sobrecarga aguda de presión y disfunción ventricular derecha

Se indujo fallo ventricular derecho mediante la administración endovenosa de 0.5 mg/kg de endotoxina (lipopolisacárido de *Escherichia coli* serotipo 0127:B8. Sigma Chemical, St Louis, MO). La dosis apropiada de endotoxina para cada animal se diluyó en 250 ml de agua destilada administrándose por vía yugular derecha en 30 minutos.^{207,208}

4.4 Justificación del modelo

Los modelos de animal grande son imprescindibles dado que numerosos aspectos de la fisiología cardiovascular como la anatomía cardíaca, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, aspectos metabólicos como el consumo de oxígeno o la expresión de proteínas son similares a la fisiología cardiovascular humana.²⁰⁹ Los procedimientos experimentales en animal grande son por ello fundamentales en la investigación cardiovascular traslacional, y se han utilizado en varios modelos de enfermedad cardíaca como la cardiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada y la terapia celular.²⁰⁹

La similitud entre el corazón humano y el porcino afecta tanto a su anatomía (anatomía coronaria, ventricular y valvular),²¹⁰ como a la dinámica del acoplamiento excitación-contracción del miocardio ventricular y a los niveles de expresión de proteínas que determinan las propiedades pasivas ventriculares como las distintas isoformas de titina.²¹¹ Por otro lado, la respuesta farmacológica del sistema cardiovascular de los minipigs es también muy similar a la humana, por lo que constituye un modelo de seguridad farmacológica ampliamente utilizado.²¹²

La infusión de endotoxina constituye un modelo experimental de hipertensión pulmonar aguda y fallo ventricular derecho. Las endotoxinas son un componente de la membrana externa de la pared celular de las bacterias gram-negativas constituida fundamentalmente por lipopolisacáridos. Su capacidad tóxica deriva de su capacidad de activar una intensa respuesta inmune mediante la activación de receptores de membrana *TLR-4* (“*Toll like receptors*”) mediante su dominio hidrofóbico conocido como *Lípido A*. Su activación en macrófagos da lugar a la liberación y aumento de la síntesis de múltiples citoquinas entre las que destacan el factor de necrosis tumoral alfa (*TNF- α*) y las interleucinas IL-1 β e IL-6.²¹³ Debido al efecto proinflamatorio de estas citoquinas, la endotoxina intravenosa se utiliza también como un modelo experimental de sepsis. Sin

embargo, en animales grandes y administrada en forma de bolos repetidos, la endotoxina da lugar fundamentalmente a un aumento brusco de las RVP y a fallo ventricular derecho secundario a sobrecarga aguda de presión. Esta particular respuesta de la circulación pulmonar se debe al efecto vasoconstrictor que produce la liberación masiva de *tromboxano A2* por parte de los macrófagos reclutados en la vasculatura pulmonar del cerdo que tiene lugar inmediatamente tras la infusión de la droga.^{214,215}

4.5 Adquisición de señales

Antes de cada procedimiento, los micromanómetros se mantuvieron sumergidos en suero salino a 36-38°C durante al menos 3 horas y fueron calibrados inmediatamente antes de cada estudio. Para evitar diferencias en la presión hidrostática *in vivo*, los micromanómetros de AD y VD fueron balanceados durante una diástasis larga provocada por una extrasístole.^{197,216} Al final de cada experimento, se comprobó el cero atmosférico.

Registramos las señales de presión-conductancia durante la oclusión transitoria de la VCI en cada una de las fases hemodinámicas: 1) en situación basal, 2) tras la infusión de esmolol, 3) tras la infusión de dobutamina, 4) durante la sobrecarga aguda de volumen, y 5) a intervalos de 30 minutos tras la infusión de endotoxina hasta un máximo de 4 horas tras la infusión (de T_0 a T_{240}).

Las imágenes ecocardiográficas 3D del VD se adquirieron inmediatamente antes de cada una de las oclusiones de la VCI. Durante cada oclusión se tomaron imágenes de Doppler pulsado a nivel del tracto de salida del VD en un plano paraesternal de grandes vasos. La posición del volumen de muestra del Doppler pulsado se desplazó hacia la válvula pulmonar hasta asegurarse que era plenamente visible el “click” de cierre de la válvula pulmonar en el espectrograma. Esta señal se utilizó posteriormente para la identificación del CVP en los trazados de presión del VD. Las distintas oclusiones de la VCI se espaciaron en el tiempo un mínimo de 2 minutos para la desaparición de los efectos de los reflejos vasomotores secundarios a la disminución aguda de la precarga.

Todas las señales fueron adquiridas con el respirador desconectado con el fin de igualar la presión en el tubo endotraqueal a la presión atmosférica. De esta forma se aseguró de forma sistemática que la presión intrapleuraleal era de 0 mm Hg en todas las adquisiciones.

4.6 Digitalización y sincronización de señales

Las señales de presión-conductancia y el electrocardiograma fueron digitalizadas a 1000 Hz en un ordenador Pentium III utilizando amplificadores contruidos para este fin, un convertidor analógico-digital de 16 canales (Keithley Instruments, Cleveland, EEUU) y un software de instrumentación virtual diseñado al efecto (Matlab, Mathworks, Notick, MA, EEUU).

Las imágenes ecocardiográficas y los datos invasivos se sincronizaron mediante una señal de sincronía conectada en paralelo al equipo de ecocardiografía (puerto auxiliar) y al convertidor analógico-digital de la consola de adquisición de datos. Esta señal de sincronía está constituida por un número de pulsos sintéticos agrupados que se van modificando sin que exista repetición de la misma secuencia en un periodo de cuatro minutos. Posteriormente, la correspondencia temporal se establece mediante un algoritmo programado al efecto que permite identificar el mismo latido mediante correlación cruzada tanto en las señales hemodinámicas como en las imágenes ecocardiográficas.^{117,197,199}

4.7 Procesado de señales hemodinámicas

La calibración de la señal de conductancia se realizó a partir de los volúmenes ventriculares derechos obtenidos mediante ecocardiografía 3D inmediatamente antes de la oclusión de la cava (ver sección 1.5.2).¹⁶

4.7.1 Análisis de las curvas PV (sístole)

La función sistólica ventricular se analizó mediante análisis de la relación PV a final de sístole (RPVTS) obtenida durante manipulación de la precarga tras ocluir la VCI. Se calculó la elastancia máxima (E_{max}) como la máxima pendiente de la regresión lineal aplicada a puntos PV isócronos de los distintos latidos de la oclusión mediante un método de regresión iterativo (Figura 4.2, Panel A).^{217,218} Además de la elastancia máxima se obtuvieron otros índices de función sistólica. El trabajo latido reclutable por la precarga (*preload recruitable stroke work -PRSW-*) se calculó a partir de la pendiente de la relación entre el trabajo latido ("*stroke work*") y el volumen telediastólico (VTD) (Figura

4.2. Panel B). Por último, calculamos la pendiente de la relación entre el máximo de la primera derivada de la presión con respecto al tiempo (dP/dt_{max}) y el volumen telediastólico ($dP/dt_{max}/EDV$) (Figura 4.2. Panel C).²¹⁹ Estos índices se calcularon utilizando algoritmos previamente implementados y validados por nuestro grupo para estudiar la función sistólica del VI tanto en el ámbito clínico¹⁹⁸ como experimental.¹⁹⁹

Utilizamos la elastancia arterial pulmonar efectiva (E_a) como índice subrogado de postcarga ventricular derecha derivado de los datos PV. Se calculó como el cociente entre la presión telesistólica del VD y el volumen latido en condiciones basales sin manipulación de la precarga. La eficiencia del acoplamiento ventrículo-vascular se calculó mediante el cociente entre E_{max} y E_a (E_{max}/E_a).²²⁰

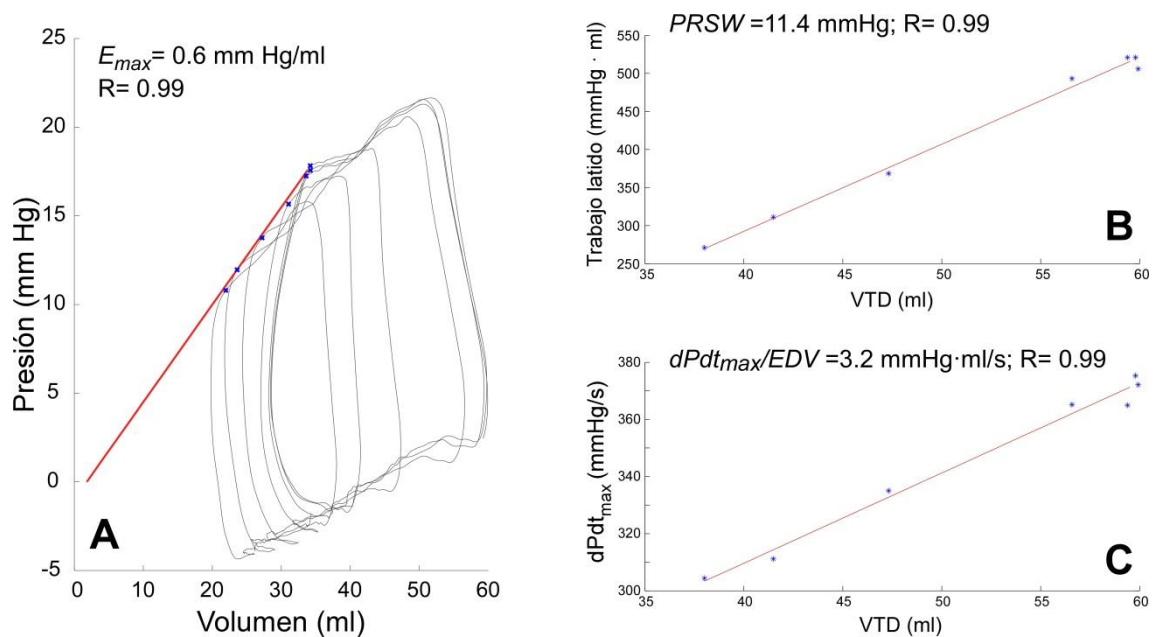


Figura 4.2. Análisis de la función sistólica del ventrículo derecho a partir de la relación presión-volumen (PV) telesistólica. Panel A: Datos PV del VD adquiridos durante la oclusión de la vena cava inferior en condiciones basales. Cálculo de la elastancia máxima (E_{max}). Panel B: Cálculo del trabajo latido ("stroke-work") reclutable por la precarga (PRSW). Panel C: Cálculo de la relación entre el máximo de la primera derivada de la presión con respecto al tiempo (dP/dt_{max}) y el volumen telediastólico ($dP/dt_{max}/EDV$).

4.7.2 Análisis integral de las curvas PV (diástole)

Además utilizar los métodos convencionales para calcular los índices de función diastólica a partir de las curvas PV, la innovación del presente trabajo se basó en aplicar un mediante un nuevo método numérico previamente validado por nuestro grupo para analizar la fisiología del VI.¹³ Este método fue adaptado a las particulares características hemodinámica del VD. A continuación se resumen sus características principales.

Se trata de un algoritmo numérico de optimización multivariable (algoritmo *trust-region-reflective*)^{221,222} aplicado al ajuste de las ecuaciones constitutivas de la diástole a partir todos y cada uno de los datos PV de un conjunto de latidos. Esta metodología permite desacoplar la presión ventricular durante la diástole en sus dos componentes principales: el componente derivado de la relajación ventricular y el derivado de las propiedades mecánicas pasivas ventriculares. La presión del VD dada por el modelo está definida por la suma de estos dos componentes mencionados: un componente activo (P_a) y un componente pasivo (P_p) que actúan desde el cierre de la válvula pulmonar (CVP) hasta el final de la diástole (TD), de tal forma que la presión diastólica estimada \hat{P} es función del tiempo (t) y del volumen ventricular instantáneo (V) (Figura 4.3):

$$\hat{P}_{(t,V)} = P_{a(t,V)} + P_{p(V)} \quad (12)$$

A medida que el VD se relaja, la presión cae hasta un valor de P_p dependiente del volumen. El valor de P_p en el CVP, en condiciones de volumen constante durante la fase isovolumétrica, sería equivalente a la asíntota de presión del método isovolumétrico clásico de estimación de la constante de tiempo de relajación (τ). Es importante señalar que el método de optimización global no requiere la identificación del periodo isovolumétrico, resolviendo una de las mayores limitaciones de la estimación de la relajación en el VD.¹³⁸

Utilizamos la formulación exponencial (eq.3) para modelizar el componente activo de la presión $P_{a(t,V)}$:

$$P_{a(t,V)} = [P_0 - P_{p(V)}] \cdot e^{-t/\tau} \quad (13)$$

De forma alternativa, también comprobamos el funcionamiento del algoritmo con la formulación logística (eq.4) para estimar la presión activa debida a la relajación $P_{a(t,V)}$ (ver Sección 1.4.3):

$$P_{a(t,V)} = \frac{2[P_0 - P_{p(V)}]}{1 + e^{-t/\tau_L}} \quad (14)$$

donde P_0 es la presión en el CVP, t el tiempo desde CVP; y τ y τ_L , las constantes de relajación obtenidas por la formulación isovolumétrica y logística, respectivamente.

El componente pasivo de la presión (P_p) se modelizó utilizando una función logarítmica en dos tramos alrededor de un volumen “bisagra”, definido como el volumen del VD a presión pasiva cero o “*volumen de equilibrio*” (V_0 ; ver Figura 1.11).⁴ Así, definimos *presión de succión por retroceso elástico* a la presión pasiva generada cuando el volumen del VD desciende por debajo de V_0 ($P_{p(V < V_0)}$). Esta porción de la curva PV pasiva se caracteriza por la constante de retroceso elástico (S_-) y la asíntota de volumen muerto (V_d). Así, utilizando la eq.8:

$$P_{p(V < V_0)} = S_- \cdot \log \frac{V_0 - V_d}{V - V_d} \quad (15)$$

Aunque el “*volumen de equilibrio*” verdadero requiere la medida y la substracción del valor simultáneo de la presión intrapericárdica, en el contexto de un modelo experimental a tórax cerrado es muy complejo obtener la presión pericárdica. Para el presente trabajo asumimos que la presión intrapericárdica es nula. Esto es posible puesto que los valores mínimos de presión ventricular derecha no están condicionados por la presión pleuro-pericárdica,¹⁴ y que, en el momento en el que el tubo endotraqueal se desconecta del respirador la presión intratorácica se iguala con la presión atmosférica. El tomar como referencia el volumen a presión pasiva cero, como veremos, tiene la ventaja de poder estimar el impacto del comportamiento pasivo de la cámara ventricular en el

gradiente de presión responsable del llenado a ambos lados de V_0 (bien por estiramiento o por compresión).

De la misma forma que $P_{p(V < V_0)}$, la presión pasiva por encima de V_0 , $P_{p(V > V_0)}$, se caracteriza por la constante de rigidez para volúmenes por encima de V_0 (S_+) y la asíntota de máximo volumen (V_m), de tal forma que utilizando la eq.7:

$$P_{p(V > V_0)} = -S_+ \cdot \log \frac{V_m - V_{V > V_0}}{V_m - V_0} \quad (16)$$

Para un cuerpo sólido relativamente homogéneo que sufre una deformación elástica la pendiente de la P_p es continua. Por tanto, en V_0 , se debe cumplir que $dP_{V < V_0}/dV = dP_{V > V_0}/dV$,¹¹⁴ y S_- se puede expresar mediante la normalización en volumen de S_+ , reduciendo el número de parámetros.

$$S_- = \frac{S_+(V_0 - V_d)}{V_m - V_0} \quad (17)$$

Minimizando la función de coste definida por la diferencia entre la presión teórica estimada y la medida es posible caracterizar los parámetros que definen las propiedades diastólicas ventriculares (τ , V_0 , S_+ , V_d y V_m):

$$\min_{\tau, V_0, S_+, V_m, V_d} \|\hat{P}_{(t,V)} - P\|_2^2 \quad (18)$$

donde P es la presión medida, $\|\vec{d}\|_2$ es la normal euclídea del vector d , vector de las diferencias entre la presión ventricular estimada, $\hat{P}_{(t,V)}$, y la medida, P , en todos los puntos temporales adquiridos. Si todos los parámetros se consideran carga-independientes y el tiempo se referencia con respecto al momento del CVP, la eq. 8 es válida para todos y cada uno de los latidos de un conjunto de datos PV. Así, el ajuste de la eq. 14 se puede realizar tanto para un solo latido como a todos los latidos de la oclusión.

En los casos en los que el volumen ventricular no desciende por debajo de V_0 ni siquiera tras la oclusión de la cava, S_- y V_d son indeterminados. Es importante destacar el hecho de que se documente contracción del VD por debajo de V_0 no implica medir presión ventricular subatmosférica, ya que la presión total está determinada también por P_a (que siempre será mayor de cero).

Para resolver la eq.14 adaptamos un algoritmo de optimización global en *Matlab* (release 7.13, *Optimization and Global Optimization Toolboxes*). Todas las señales de presión y volumen se sometieron a un filtro de paso bajo a 50 Hz. El inicio de la diástole se definió como el CVP y se identificó en el espectrograma Doppler-pulsado adquirido de forma simultánea a la oclusión de la cava. Se utilizó este criterio como inicio de la diástole dadas las dificultades de identificación del final de la eyección en los trazados PV del VD.²¹⁸ El momento de la apertura tricúspide (AVT) se identificó como el primer cruce entre las presiones del VD y de la AD (Figura 4.4). El tiempo de relajación isovolumétrica fue el periodo entre el CVP y la AVT. El final de la diástole se identificó como el pico de la onda R y se confirmó visualmente como la esquina inferior derecha del diagrama de PV.

Los valores de tolerancia para \hat{P} y el espacio (V, t) se establecieron en 10^{-10} mm Hg, 10^{-10} ml y 10^{-10} s, respectivamente con un máximo de 300 iteraciones y 10^4 funciones evaluadas. Dada la naturaleza no lineal del ajuste, es probable que la función de coste pueda tener más de un mínimo, más aun teniendo en cuenta el número relativamente elevado de grados de libertad (cinco) de la eq.14. Para asegurarnos que el método de optimización encuentra el mínimo global y no mínimos locales espurios, seleccionamos un algoritmo “*trust-reflective*” con el fin de incorporar valores límite para cada índice.^{222,223} Las restricciones superiores e inferiores para S_+ , V_0 , V_m , V_d y τ fueron 6-80 mm Hg, 20% de la media del VTD y VTS hasta el 100% del VTD del primer latido, del 100% hasta el 180% del VTD del primer latido, del 1% al 30% del VTD del primer latido, y 15-150 ms, respectivamente.

Con el fin de establecer la contribución de cada una de las propiedades diastólicas a la presión del VD durante la diástole realizamos un análisis de sensibilidad mediante el cálculo de las matrices Jacobianas normalizadas.²²⁴ Tras resolver el ajuste y obtener los parámetros, se incorporó al algoritmo de procesado el cálculo de la derivada analítica parcial de la presión ajustada con respecto a cada uno de los parámetros ($\delta\hat{P}/\delta\tau$, $\delta\hat{P}/\delta V_0$, ...). Para obtener el análisis de sensibilidad la matriz Jacobiana se normalizó para tener en cuenta la escala de cada parámetro ($\delta\hat{P}/(\delta\tau/\tau)$, $\delta\hat{P}/(\delta V_0/V_0)$, ...) y se incorporó el término P_0 - presión en el CVP - , $\delta\hat{P}/(\delta P_0/P_0)$. De esta forma se pudo estimar el impacto de cada parámetro sobre la presión ventricular en cada instante de la diástole para un determinado latido (Figura 4.5).

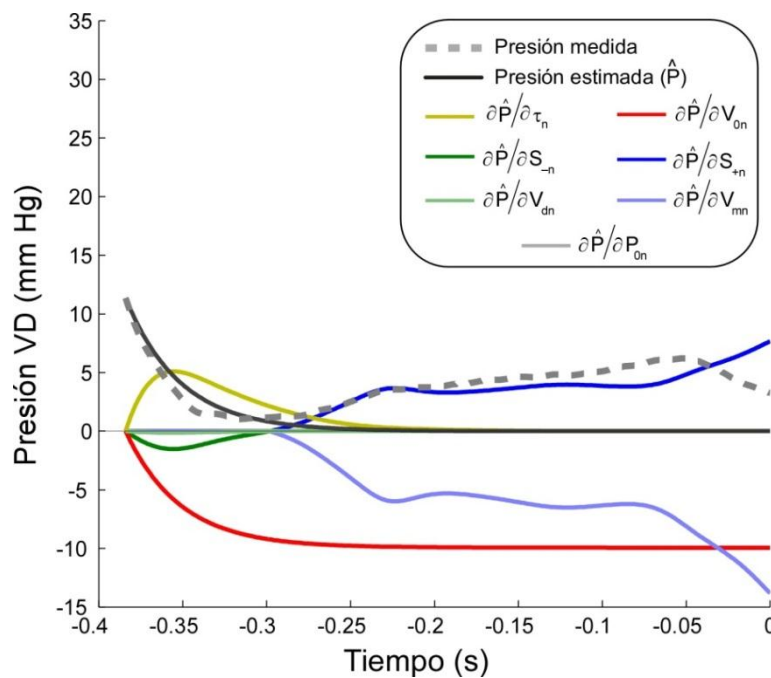


Figura 4.5. Análisis mediante la matriz Jacobiana normalizada en el que se muestra el análisis de sensibilidad de las propiedades diastólicas del VD un animal en estado basal. La presión medida se muestra en línea discontinua. El impacto de cada índice diastólico en la presión instantánea se muestra como la derivada parcial de la presión ajustada con respecto a cada índice, normalizado por su valor. Las fuerzas de retroceso elástico se muestran en verde (S_- y V_d), la rigidez en azul (S_+ y V_m), el volumen de equilibrio (V_0) en rojo, la constante de relajación (τ) en amarillo y la presión ventricular al cierre de la válvula pulmonar (P_0) en gris. Recaltar que el llenado precoz está gobernado por P_0 , τ , V_0 y las fuerzas de retroceso elástico mientras que el llenado tardío está determinado por V_0 y la rigidez.

Tras el ajuste del modelo se calcularon los componentes activo (P_a) y pasivo (P_p) de la presión diastólica estimada del VD en el CVP (P_0), en el momento de la apertura tricúspide (AVT), en el momento de mínima presión en el VD (P_{min}) y en telediástole (TD).

Adicionalmente, se obtuvieron los índices de función diastólica mediante la *metodología convencional* tal y como se ha expuesto en la Introducción (Sección 1.4.3). En cuanto a la relajación, la constante de tiempo de relajación ventricular isovolumétrica (τ) se calculó mediante el ajuste exponencial (Introducción, eq.3), a partir de la curva presión-tiempo desde la mínima derivada de la presión con respecto al tiempo (dP/dt_{min}) hasta 1 mm Hg por encima de la presión telediastólica. Además, se implementó con la formulación logística presentada en la Introducción (eq.4).^{9,115,197} En este análisis convencional, los parámetros de rigidez se obtuvieron mediante el ajuste de la RPVTD con la función logarítmica recogida en la eq.6, donde los valores de presión y

volumen se sustituyen por los valores de presión y el volumen telediastólicos obtenidos en cada uno de los latidos de la oclusión.⁴

El tiempo de procesado para un conjunto de datos con 10 latidos fue de 1 minuto utilizando una estación de trabajo Intel quad-core i5 2-GHz.

4.7.3 Trabajo de llenado

El impacto de cada uno de los componentes de la presión sobre el llenado se analizó también estudiando el llenado rápido en términos del trabajo llevado a cabo por el gradiente de presión entre el VD y la AD (W_{lir}), de tal forma que (ver Introducción Sección 1.4.4):¹¹

$$W_{lir} = \int_{AVT}^{t_{Pmin}} (P_{VD} - P_{AD}) dV_{VD} \quad (19)$$

donde t_{Pmin} es el tiempo en el que se alcanza la mínima presión en el VD. Si desarrollamos la ecuación previa obtenemos:

$$W_{lir} = \int_{AVT}^{t_{Pmin}} P_{VD} \cdot dV_{VD} - \int_{AVT}^{t_{Pmin}} P_{AD} \cdot dV_{VD} \quad (20)$$

El segundo término constituye el trabajo realizado por la AD. Puede asumirse que los cambios en el volumen de la AD son idénticos pero de signo contrario a los cambios en el volumen en el VD ($dV_{VD} \approx -dV_{AD}$) y que los cambios en la presión en la AD son derivados de su vaciado. Aplicando esta asunción, y desacoplando los componentes de la presión del VD durante la diástole, se obtiene:

$$\begin{aligned} W_{lir} &\approx \int_{AVT}^{t_{Pmin}} P_a \cdot dV_{VD} + \int_{AVT}^{t_{Pmin}} P_p \cdot dV_{VD} + \int_{AVT}^{t_{Pmin}} P_{AD} \cdot dV_{VD} = \\ &= W_{VDa} + W_{VDp} + W_{AD} \end{aligned} \quad (21)$$

donde, W_{VDa} y W_{VDp} corresponden al trabajo realizado por los componentes activo y pasivo de la presión del VD, respectivamente, y W_{AD} al trabajo de la AD (Figura 4.6).

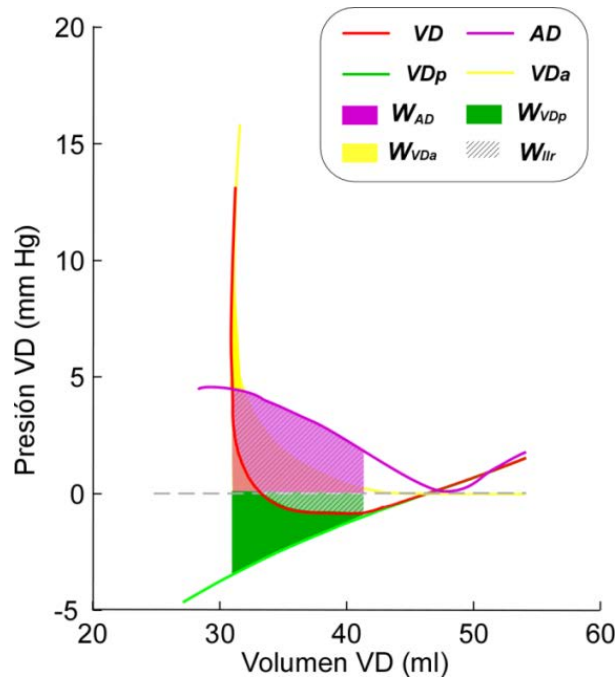


Figura 4.6. Trabajo realizado durante el llenado rápido del VD (W_{lir}) por el gradiente de presión entre el ventrículo derecho (VD) y la aurícula derecha (AD). Se muestran la presión total del VD, en rojo, y sus componentes: activo (en amarillo) y pasivo (en verde); y la presión de la AD (en violeta). El área bajo dichos trazados de presión permite calcular el trabajo auricular (W_{AD}), el trabajo ventricular activo (W_{VDa}) y el trabajo ventricular pasivo (W_{VDp}) desde la apertura de la válvula tricúspide hasta la presión ventricular derecha mínima. El trabajo total realizado durante el llenado rápido del VD (W_{lir} , área rayada) es la combinación de los tres componentes actuando de forma simultánea

De acuerdo con este modelo, el trabajo realizado durante el llenado rápido es consecuencia de tres componentes que actúan simultáneamente: el vaciado de la AD, el proceso activo de relajación, y el componente pasivo de la presión durante la diástole. Así, según la eq. 19, el W_{lir} es negativo por definición. De la misma forma, el W_{AD} es también negativo (salvo en los casos en los que la presión de la AD pueda ser sub-atmosférica) de tal forma que el vaciado de la AD siempre favorece el llenado rápido. Por el contrario, W_{VDa} es siempre positivo, ilustrando que el componente activo de la presión secundario al proceso de relajación siempre se opone al llenado empujando el flujo fuera del ventrículo.¹¹¹ El signo de la contribución del trabajo del VD secundario al componente pasivo de la presión W_{VDp} , depende de si el volumen del VD está por encima o por debajo de V_0 durante esta fase. En el caso de que el volumen del VD se encuentre por debajo de V_0 , el componente pasivo de la presión es negativo y por tanto, también lo es W_{VDp} , facilitando el llenado al disminuir en términos absolutos la presión del VD (Figura 4.7. Panel A y B). En este escenario, podemos encontrarnos también valores de presión en el VD subatmosféricos cuando el valor absoluto de P_p es mayor que P_a (Figura 4.7. Panel A).^{14,157} Cuando el volumen del VD se encuentra por encima de V_0 , la presión

total del VD es mayor que P_a y por tanto el componente pasivo del trabajo es positivo, $W_{VDP} > 0$, oponiéndose al llenado (Figura 4.7. Panel C). En este escenario, todo el trabajo de llenado depende del vaciamiento de la AD que debe vencer a la presión activa residual y al componente pasivo de la presión.

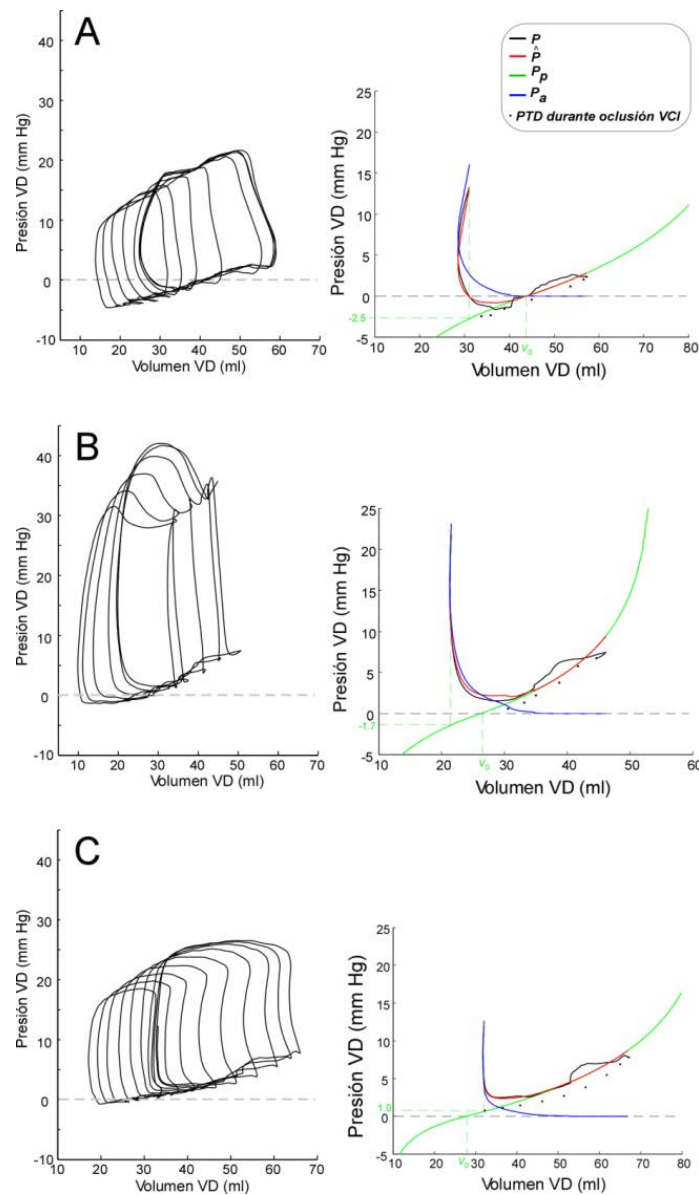


Figura 4.7. Mecanismos de succión en el ventrículo derecho (VD). A la izquierda se muestran los datos PV crudos, a la derecha la descomposición de la presión del VD en tres escenarios distintos. Se muestra la presión medida P (en negro) y la presión estimada \hat{P} (en rojo) junto a los componentes activo P_a (en azul) y pasivo P_p (en verde) durante la diástole. Panel A. La contracción del VD por debajo del volumen de equilibrio (V_0) permite que las fuerzas de retroceso elástico contribuyan al llenado rápido. En esta situación, el componente pasivo de la presión es superior al componente activo lo que permite que el VD alcance valores de presión subatmosférica al inicio de la diástole. En términos mecánicos, en esta situación las paredes del VD están tirando del flujo hacia el ventrículo, generando un efecto de succión de la sangre de la aurícula derecha. Panel B. Al igual que en el Panel A, la contracción del VD por debajo de V_0 permite que las fuerzas de retroceso elástico contribuyan al llenado rápido pero el valor total de la presión en el VD no es subatmosférico. Panel C. En este escenario el VD no se contrae por debajo V_0 de tal forma que el componente pasivo de la presión es positivo durante toda la diástole. Así, la rigidez incrementa la presión del VD y reduce el gradiente de presión responsable del llenado rápido.

4.8 Reconstrucción de la geometría del VD y análisis de curvatura del septo interventricular

Las imágenes ecocardiográficas 3D del VD fueron analizadas mediante un software comercial (Tomtec 4D-RVFunction; TomTec Imaging Systems, Munich, Alemania) (Figura 4.8, Panel A y B). A partir de un sistema de delimitación de los contornos endocárdicos se obtuvo el volumen de la cavidad del VD en forma de una malla formada por 2562 vértices o nodos equidistantes (Figura 4.8, Panel C y D). La malla tridimensional obtenida se procesó posteriormente mediante un software propio desarrollado con el fin de obtener parámetros cuantitativos de curvatura para cada uno de los vértices de la malla.

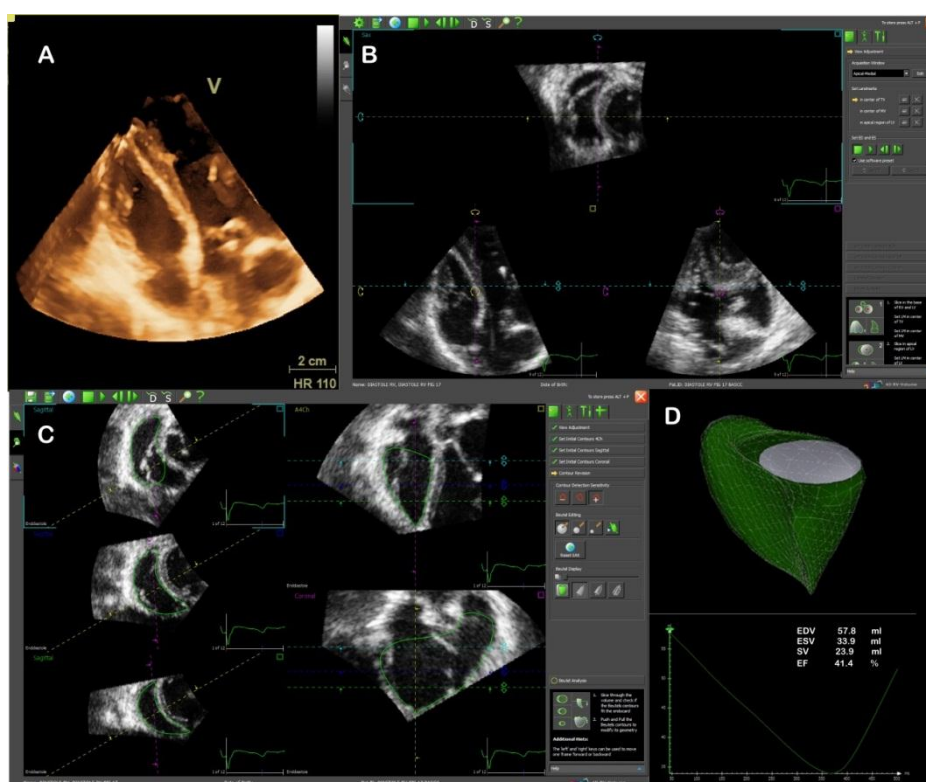


Figura 4.8. Procesado de las imágenes de ecocardiografía 3D del ventrículo derecho (VD). Panel A: Imagen volumétrica del VD adquirida con un equipo Vivid 7 (GE Ultrasound) mediante el método de múltiples latidos (4 latidos) en un animal en condiciones basales desde una incisión subdiafragmática en apnea. Panel B: Pantalla inicial de la herramienta de Tomtec 4D-RVFunction (TomTec Imaging Systems) en el que se ajustan los cortes ortogonales del VD. Panel C: Sistema de delimitación de contornos de dicho software. Panel D: Malla volumétrica obtenida del VD, curva de volumen a lo largo del ciclo cardíaco y los resultados en términos de fracción de eyección.

Aunque el concepto de curvatura intuitivamente parece sencillo, la descripción matemática de la curvatura de una superficie es compleja y constituye una parte fundamental de la geometría diferencial. La curvatura en un punto de una superficie corresponde a cómo el vector tangente a dicho punto cambia cuando nos movemos de forma infinitesimal en una determinada dirección dentro de la superficie. Así, la curvatura de una superficie en el espacio está definida por dos parámetros que se denominan *curvaturas principales*. Considerando que S es una superficie tridimensional y P un punto perteneciente a S , existen múltiples planos normales π_p a dicha superficie que contienen dicho punto. Cada una de las intersecciones de cada plano normal con dicha superficie es una curva plana definida por una curvatura $k_N = \frac{1}{R}$ cuyo signo está definido por el vector unitario normal N considerado (se asigna a la curvatura un valor positivo si la curva gira hacia N y signo negativo si gira en sentido contrario). Los valores de k_N para cada una de dichas intersecciones varían entre dos valores extremos $k_{min} < k_N < k_{max}$, de tal forma que las direcciones tangentes a la superficie en el punto P para las cuales se alcanzan dichos valores extremos son siempre ortogonales (Figura 4.9).²²⁵

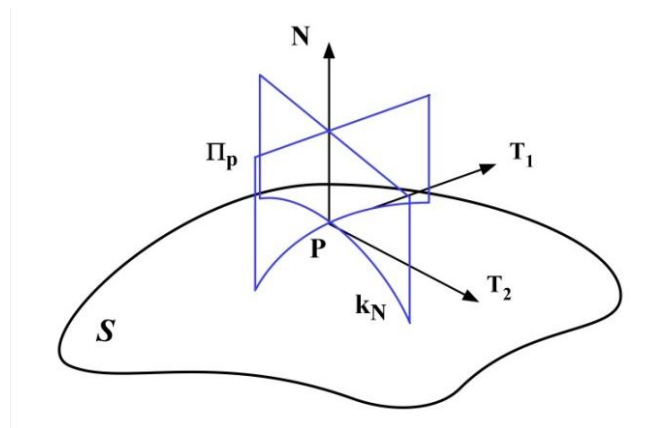


Figura 4.9. Esquema del concepto de curvatura de una superficie. P es un punto perteneciente a una superficie tridimensional S que a su vez puede pertenecer a múltiples planos normales π_p a dicha superficie. La intersección de cada plano normal con S es una curva plana definida por una curvatura k_N . Los valores de k_N para cada una de dichas intersecciones varían entre dos valores extremos $k_{min} < k_N < k_{max}$, de tal forma que las direcciones tangentes (T_1 y T_2) a la superficie en el punto P para las cuales se alcanzan dichos valores extremos son siempre ortogonales.

Desarrollamos un algoritmo propio de procesamiento para obtener los valores de las curvaturas principales (k_{min} y k_{max}) para cada uno de los vértices de la malla. Considerando que los vectores normales se orientan hacia fuera de la malla, el signo del valor de las curvaturas principales será positivo si la superficie es convexa mirando desde

el interior de la malla y, negativo, si es cóncava en la dirección de la curvatura principal considerada.

La superficie del VD se segmentó inicialmente en septo y pared libre del VD mediante la identificación de los puntos de inserción de la pared a tres niveles y posteriormente se consideraron 3 regiones (basal, media y apical) de forma equidistante (Figura 4.10).

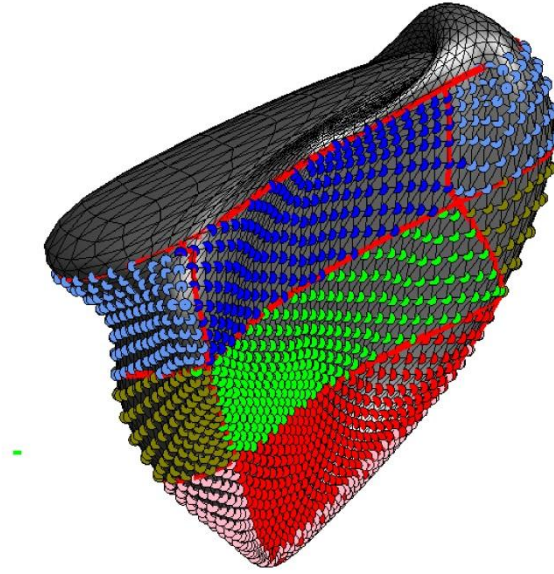


Figura 4.10. Resultado de la segmentación del septo en la malla volumétrica del VD realizada con un software propio.

Una vez obtenida la malla tridimensional del volumen del VD y tras realizar su segmentación, obtuvimos las curvaturas principales para cada uno de los puntos de la malla. A partir de los valores de las curvaturas principales se obtuvieron los siguientes parámetros:

- *Curvatura media*: media aritmética de las curvaturas principales.

$$C_{mean}(mm^{-1}) = \frac{k_{max} + k_{min}}{2} \quad (22)$$

Se trata de una medida extrínseca que describe localmente la curvatura de una superficie inmersa en un espacio euclídeo. Este índice de curvatura que se relaciona con el estrés parietal a través de la *Ley de Laplace*.

- Índice de forma o “*Shape-index*” (*SI*) definido como:

$$SI = \frac{2}{\pi} \arctan \frac{(k_{\min} + k_{\max})}{(k_{\min} - k_{\max})} \quad (23)$$

El *SI* es un parámetro continuo adimensional que describe localmente la forma de una superficie y que no está determinado por el volumen. El rango de valores que puede tomar va desde -1 a 1, de tal forma que el valor 0 describe una superficie con dos curvaturas muy asimétricas, iguales pero de signo opuesto (forma hiperboloide o en “silla de montar”); el valor de +1 corresponde a una superficie esférica convexa con dos curvaturas principales iguales; de forma similar pero si la superficie es cóncava el *SI* tomará el valor de -1.²²⁶

Aunque existen otros parámetros de curvatura (curvatura Gaussiana, etc.) utilizados con frecuencia en la descripción de superficies, el significado de la curvatura media y del shape-index son más directos y extrapolables a la práctica clínica.¹⁰⁸

A partir de los parámetros de curvatura obtenidos en cada uno de los vértices de la malla se obtuvo la mediana del valor de cada uno de los parámetros para cada una de las regiones consideradas a lo largo del ciclo cardíaco. Finalmente los datos dinámicos de curvatura del septo interventricular se sincronizaron con los trazados de presión y volumen adquiridos de forma simultánea. Los eventos de la diástole como el CVT y la AVT se extrajeron de los datos pertenecientes al primer latido de la oclusión de cava realizada inmediatamente después de la adquisición de la imagen 3D y se extrapolaron los datos PV adquiridos de forma simultánea con la imagen. De esta forma obtuvimos los valores instantáneos de la curvatura del septo interventricular en cada uno de los eventos del ciclo cardíaco (Figura 5.5).

4.9 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos y gráficos se realizaron con el programa R v.3.0 (R Development Core Team)²²⁷ utilizando los paquetes adicionales apropiados (lme4, rms, irr, multcomp, ggplot2).^{227,228} Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Los datos experimentales se analizaron utilizando *modelos lineales mixtos*.²²⁹ Los *modelos lineales mixtos* son una generalización del modelo de regresión lineal clásico. A diferencia de éste, contemplan que parte de la variabilidad de las observaciones está vinculada a la existencia de factores aleatorios. Así, consideran dos posibles fuentes de variables categóricas explicativas. Los *efectos fijos*, modelizan el efecto de las distintas intervenciones; los *efectos aleatorios*, las singularidades propias de cada animal que son constantes en las distintas medidas repetidas de cada experimento. Este análisis permite determinar el efecto promedio de una intervención controlando el efecto intra e inter-sujeto. Los modelos lineales mixtos permiten calcular una estimación de la media mediante los estimadores lineales no sesgados (también conocidos como “*best linear unbiased estimators*”- BLUEs). También permiten calcular la dispersión de la variable cuantitativa en cada estadio hemodinámico una vez se ha suprimido la fuente de variabilidad debida a los efectos aleatorios. De esta manera, se obtienen la estimación del efecto fijo de la intervención hemodinámica y su intervalo de confianza (IC) al 95%. Estas estimaciones han mostrado ser más robustas que las que se obtienen directamente como media y DE a partir de cada categoría observada en estudios de validación en poblaciones externas. De esta manera, los resultados se muestran como BLUE (IC 95%) salvo donde se señala lo contrario. Los *modelos lineales mixtos* se ajustaron por el método de máxima verosimilitud restringida (REML). En los casos en que el modelo global fue significativo, se realizaron contrastes *posthoc* de comparación respecto a la categoría basal utilizando el método de *Dunnett*. Este tipo de contraste penaliza de forma adecuada el sobre-ajuste relacionado con el exceso de comparaciones múltiples relacionado los contrastes exploratorios.²³⁰

La asociación entre las variables fisiológicas cuantitativas se analizó mediante el *coeficiente de correlación intra-sujeto para medidas repetidas* (R_{rm}). Mediante este coeficiente de correlación es posible analizar si el cambio de una variable es paralelo al cambio de otra variable en un mismo animal.²³¹ El grado de acuerdo entre dos índices se estableció mediante el *coeficiente de correlación intraclase* (R_{ic}) y su intervalo de

confianza al 95%, así como las diferencias, tanto absolutas como relativas, entre las medidas, utilizando la metodología propuesta por Bland y Altman.²³²

5. RESULTADOS

5.1 Respuesta hemodinámica a las intervenciones

Los índices hemodinámicos se modificaron de la forma esperada con las intervenciones farmacológicas y la sobrecarga de volumen aguda (Tabla 1). La infusión de esmolol disminuyó el gasto cardíaco por su efecto cronotrópico negativo [1.9 (IC 95%: 1.6 a 2.2) l/min y 84 (77 a 92) lpm durante esmolol vs. 2.3 (2 a 2.5) l/min y 92 (85 a 100) lpm en condiciones basales; ambos $p < 0.01$]. Sin embargo no modificó de forma significativa los índices de función sistólica del VD derivados del análisis de los datos de PV. La fracción de eyección del VD disminuyó ligeramente con el fármaco [0.49 (0.45 a 0.53) vs. 0.53 (0.49 a 0.57) basal; $p = 0.02$] como consecuencia del aumento en el volumen telesistólico [25 (20 a 30) ml vs. 22 (17 a 27) ml basal; $p = 0.06$].

Por el contrario, la estimulación β -adrenérgica con dobutamina incrementó significativamente el gasto cardíaco [2.7 (2.4 a 3) l/min vs. 2.3 (2 a 2.5) l/min basal; $p < 0.001$] tanto por su efecto sobre la frecuencia cardíaca como por su efecto en la función sistólica del VD. La presión sistólica del VD aumentó con el fármaco [36 (32 a 41) mm Hg vs. 30 (26 a 34) mm Hg basal; $p < 0.001$], sin cambios en los valores de elastancia arterial. La fracción de eyección del VD no se modificó con la dobutamina aunque el rango de volúmenes operativos fue menor [VTD 42 (35 a 48) ml vs. 47 (40 a 54) ml y VTS 18 (14 a 23) ml vs. 22 (17 a 27) ml; $p < 0.001$ para ambos].

La sobrecarga aguda de volumen produjo un incremento brusco de la presión en la AD [10 (9 a 12) mm Hg vs. 3 (1 a 4) mm Hg; $p < 0.001$]. Los volúmenes del VD aumentaron fundamentalmente a expensas del volumen telediastólico [56 (49 a 63) ml vs. 47 (40 a 54) ml; $p < 0.001$]. Por el mecanismo de *Frank-Starling*, estos cambios de

volumen se asociaron a un incremento en los índices de función sistólica. Las presiones del VD aumentaron tanto durante la sístole como durante la diástole. Sin embargo, la sobrecarga aguda de volumen optimizó el acoplamiento ventrículo-arterial [E_{max}/E_a 1 (0.9 a 1.1) vs. 0.8 (0.7 a 0.9) basal; $p < 0.01$].

La infusión de endotoxina provocó de forma aguda un aumento de la postcarga del VD en términos de elastancia arterial [1.8 (1.5 a 2.1) mm Hg/ml a los 30 min de la infusión vs. 1 (0.7 a 1.3) mm Hg/ml basal; $p < 0.001$]. El máximo incremento de la postcarga se objetivó a los 120 minutos de la infusión [E_a 2.9 (2.6 a 3.2) mm Hg/ml; $p < 0.001$ con respecto a basal]. Esto se tradujo en un aumento de la presión del VD máximo a los 120 min [49 (45 a 53) mm Hg vs. 30 (26 a 34) mm Hg basal; $p < 0.001$] y en un deterioro del acoplamiento ventrículo-arterial [0.4 (0.3 a 0.5) a los 120 min vs. 0.8 (0.7 a 0.9) basal; $p < 0.001$]. Inicialmente los parámetros de función sistólica derivados del análisis de los datos PV no se modificaron aunque sí lo hicieron posteriormente reflejando la dependencia de estos parámetros de la frecuencia cardíaca. La progresiva taquicardización [117 (109 a 125) lpm a los 120 min vs. 92 (85 a 100) lpm basal; $p < 0.001$] mantuvo el gasto cardíaco a pesar de la progresiva dilatación del VD [VTD 58 (52 a 65) ml a los 120 min vs. 47 (40 a 54) ml basal; $p < 0.001$], y de la caída de la fracción de eyección [0.35 (0.31 a 0.39) a los 120 min vs. 0.53 (0.49 a 0.57) en condiciones basales; $p < 0.001$].

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos y caracterización de la función sistólica del VD durante las intervenciones.

	BASAL	ESMOLOL	DOBUTAMINA	VOLUMEN	ETX 30 min	ETX 120 min	ETX>180 min
Nº Animales	13	12	11	11	12	11	12
Nº Datos PV analizados	47	45	32	25	43	38	36
FC (lpm)	92 (85 a 100)	84 (77 a 92)*	119 (111 a 127)*	100 (92 a 108)	91 (83 a 98)	117 (109 a 125)*	114 (106 a 122)*
GC (l/min)	2.3 (2 a 2.5)	1.9 (1.6 a 2.2)*	2.7 (2.4 a 3)*	2.9 (2.6 a 3.3)*	2.2 (1.9 a 2.5)	2.3 (2 a 2.6)	2.3 (2 a 2.6)
VTD (ml)	47 (40 a 54)	48 (41 a 54)	42 (35 a 48)*	56 (49 a 63)*	53 (46 a 60)*	58 (52 a 65)*	61 (54 a 67)*
VTS (ml)	22 (17 a 27)	25 (20 a 30)	18 (14 a 23)*	26 (21 a 31)*	29 (24 a 34)*	39 (34 a 44)*	40 (35 a 45)*
FEVD	0.53 (0.49 a 0.57)	0.49 (0.45 a 0.53)*	0.57 (0.52 a 0.61)	0.55 (0.51 a 0.6)	0.46 (0.42 a 0.5)*	0.35 (0.31 a 0.39)*	0.36 (0.31 a 0.4)*
Presión							
PAD (mm Hg)	2.7 (1.3 a 4)	3.4 (2 a 4.7)	1.5 (0 a 2.9)	10.2 (8.7 a 11.7)*	4.9 (3.6 a 6.3)*	4.3 (2.9 a 5.7)*	3.9 (2.4 a 5.3)
P _{min} (mm Hg)	0.9 (0 a 1.8)	1.4 (0.5 a 2.3)	-0.2 (-1.2 a 0.8)*	7.6 (6.6 a 8.6)*	3.1 (2.2 a 4)*	2.6 (1.7 a 3.5)*	2.3 (1.4 a 3.2)*
PTD (mm Hg)	5.4 (4.3 a 6.5)	6.8 (5.6 a 7.9)*	4 (2.8 a 5.2)	14.8 (13.5 a 16.1)*	8.4 (7.3 a 9.6)*	6.3 (5.1 a 7.4)	6.8 (5.6 a 8)*
P _{max} (mm Hg)	29.9 (25.7 a 34)	28.5 (24.3 a 32.6)	36.1 (31.7 a 40.6)*	42.2 (37.6 a 46.8)*	41 (36.8 a 45.2)*	49 (44.7 a 53.2)*	45.2 (40.9 a 49.5)*
P _{min} < 0 (% de datos)	36	13	41	0	21	8	11
Función sistólica							
dPdt _{max} (mm Hg/s)	616 (492 a 740)	526 (401 a 651)	1206 (1067 a 1345)*	817 (682 a 952)*	675 (550 a 801)	849 (722 a 977)*	720 (592 a 848)
SW total (mm Hg·ml)	567 (467 a 668)	514 (413 a 616)	748 (641 a 856)*	847 (734 a 959)*	726 (623 a 828)*	738 (634 a 843)*	654 (549 a 759)
PRSW (mm Hg)	11 (7 a 16)	9 (4 a 13)	21 (17 a 26)*	13 (8 a 19)	12 (6 a 17)	18 (13 a 23)*	18 (13 a 23)*
E _{max} (mm Hg/ml)	0.8 (0.6 a 1)	0.9 (0.7 a 1.1)	1.1 (0.8 a 1.3)*	1.4 (1.1 a 1.6)*	0.9 (0.7 a 1.1)	1.1 (0.9 a 1.3)*	1.1 (0.8 a 1.3)*
dPdt _{max} /VTD (mm Hg/s·ml)	9.5 (6.9 a 12.1)	7.7 (5.1 a 10.2)	13.4 (10.4 a 16.5)*	9.2 (5.8 a 12.6)	7.7 (4.9 a 10.4)	8.1 (5.4 a 10.7)	11.1 (8.3 a 13.8)
E _a (mm Hg/ml)	1 (0.7 a 1.3)	1.1 (0.8 a 1.4)	1.3 (1 a 1.6)	1.2 (0.9 a 1.6)	1.8 (1.5 a 2.1)*	2.9 (2.6 a 3.2)*	2.4 (2.1 a 2.7)*
E _{max} /E _a	0.8 (0.7 a 0.9)	0.8 (0.7 a 0.9)	0.9 (0.8 a 1)	1 (0.9 a 1.1)*	0.5 (0.4 a 0.6)*	0.4 (0.3 a 0.5)*	0.5 (0.4 a 0.6)*

ETX: endotoxina; FC: frecuencia cardíaca; GC: gasto cardíaco; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico; FEVD: fracción de eyección del VD; PAD: presión media de aurícula derecha; P_{min}: presión diastólica mínima; PTD: presión telediastólica; P_{max}: presión sistólica máxima; dPdt_{max}: valor máximo de la derivada de la presión del VD con respecto al tiempo; SW: stroke work (trabajo latido); PRSW: preload-recrutable stroke work (trabajo latido reclutable por la precarga); E_{max}: elastancia máxima; E_a: elastancia arterial pulmonar; E_{max}/E_a: acoplamiento ventrículo arterial. * p<0.05 vs. basal.

5.2 Impacto de las intervenciones sobre la función diastólica.

Los índices de función diastólica obtenidos en el VD en cada fase tanto con el método de optimización global como con los métodos convencionales se muestran en la Tabla 2. En condiciones basales la presión mínima del VD (P_{min}) alcanzó valores subatmosféricos en el 36% de los latidos analizados, haciéndose más negativos durante la infusión de dobutamina [-0.2 (-1.2 a 0.8) mm Hg durante dobutamina vs. 0.9 (0 a 1.8) mm Hg en situación basal; $p = 0.04$]. Durante la infusión de endotoxina, los valores de P_{min} se incrementaron significativamente [3.1 (2.2 a 4) mm Hg a los 30 min de la infusión; $p < 0.001$ con respecto a basal] mientras que la infusión aguda de volumen anuló la capacidad del VD de crear presión negativa.

El VD alcanzó su mínima presión en el primer tercio de la diástole siempre después de la apertura tricúspide (Tabla 2 y Figura 5.1). Sin embargo, tanto la infusión de volumen como el efecto tardío de la endotoxina hicieron que el VD alcanzara su P_{min} hacia la mitad de la diástole. Este fenómeno obedeció a distintos mecanismos. En el caso de la infusión aguda de volumen, se produjo por un enlentecimiento de la constante de relajación [τ 64 (58 a 70) ms vs. 41 (36 a 47) ms en basal; $p < 0.001$] mientras que en el caso de la endotoxina, la disminución de la contribución de las fuerzas de retroceso elástico justificó este retraso [componente pasivo de la presión en la AVT -0.2 (-1.3 a 0.8) mm Hg a los 30 min de la infusión de endotoxina vs. -2.2 (-3.3 a -1.2) mm Hg en situación basal; $p < 0.001$].

El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) fue muy variable (45 ± 19 ms, con un rango entre 7-125 ms) y se prolongó con la administración de endotoxina [58 (51 a 64) ms 30 min tras la endotoxina vs. 37 (30 a 43) ms basal; $p < 0.001$]. El instante de dP/dt_{min} no coincidió con el final de la eyección determinado por el cierre de la válvula pulmonar (diferencia -5 ± 16 ms; $p < 0.001$). De forma previsible, tras la administración de dobutamina y la endotoxina los valores de la dP/dt_{min} fueron significativamente más negativos [-616 (-680 a -551) mm Hg/s durante la infusión de dobutamina y -553 (-614 a -492) mm Hg/s tras 30 min de la infusión de endotoxina vs. -416 (-476 a -356) mm Hg/s en situación basal; ambos $p < 0.001$].

La estimulación β -adrenérgica acortó la τ [29 (23 a 34) ms vs. 41 (36 a 47) basal; $p < 0.001$], mientras que la infusión de esmolol no afectó significativamente a la relajación [τ : 38 (33 a 44) ms; $p = 0.6$ respecto a basal]. Tras la sobrecarga aguda de volumen, τ se alargó significativamente [64 (58 a 70) ms vs. 41 (36 a 47) ms en basal; $p < 0.001$], lo que condicionó que se detectara relajación residual al final de la diástole puesto que en media, el componente activo de la presión del VD (P_a) fue positivo [0.6 (0.5 a 0.8) mm Hg]. La presencia de relajación residual en telediástole también se detectó tras la infusión de endotoxina (120 y >180 minutos) [P_a 0.2 (0.1 a 0.3) mm Hg y 0.2 (0.1 a 0.4) mm Hg, respectivamente] como consecuencia de valores de presión ventricular derecha más elevados y un tiempo de llenado acortado [146 (117 a 174) ms y 164 (135 a 193) ms vs. 274 (246 a 302) ms en condiciones basales; ambos $p < 0.001$].

Tabla 2. Índices de función diastólica.

	BASAL	ESMOLOL	DOBUTAMINA	VOLUMEN	ETX 30 min	ETX 120 min	ETX>180 min
FC (lpm)	92 (85 a 100)	84 (77 a 92)*	119 (111 a 127)*	100 (92 a 108)	91 (83 a 98)	117 (109 a 125)*	114 (106 a 122)*
Tiempo de llenado (ms)	274 (246 a 302)	319 (291 a 347)*	212 (183 a 241)*	207 (177 a 238)*	253 (225 a 281)	146 (117 a 174)*	164 (135 a 193)*
TRIV (ms)	37 (30 a 43)	42 (36 a 49)	34 (27 a 41)	39 (31 a 46)	58 (51 a 64)*	56 (49 a 63)*	57 (50 a 64)*
t a Pmin (ms)	95 (85 a 105)	104 (93 a 114)	85 (73 a 96)	87 (75 a 98)	108 (98 a 119)**	101 (91 a 112)	99 (88 a 109)
tPmin/tdiastole (%)	32 (28 a 35)	30 (26 a 33)	35 (31 a 39)	37 (33 a 41)*	36 (32 a 39)	50 (47 a 54)*	45 (41 a 48)*
dP/dt_{min} (mm Hg/s)	-416 (-476 a -356)	-414 (-474 a -353)	-616 (-680 a -551)*	-479 (-548 a -411)	-553 (-614 a -492)*	-689 (-751 a -626)*	-587 (-650 a -524)*
Parámetros de Función Diastólica (Método Integral)							
τ (ms)	41 (36 a 47)	38 (33 a 44)	29 (23 a 34)*	64 (58 a 70)*	40 (34 a 45)	38 (32 a 44)	46 (40 a 51)
τ log(ms)	28 (24 a 31)	25 (21 a 28)	20 (16 a 24)*	42 (38 a 46)*	28 (24 a 31)	24 (20 a 27)	27 (23 a 30)
P_a en TD (mm Hg)	0 (-0.1 a 0.1)	0 (-0.1 a 0.1)	0 (-0.1 a 0.1)	0.6 (0.5 a 0.8)*	0 (-0.1 a 0.1)	0.2 (0.1 a 0.3)*	0.2 (0.1 a 0.4)*
V₀ (ml)	30 (24 a 37)	29 (23 a 35)	28 (22 a 34)	32 (26 a 38)	32 (26 a 38)	41 (35 a 47)*	45 (39 a 52)*
S₋ (mm Hg)	7.9 (5.5 a 10.3)	8.3 (5.9 a 10.7)	5.5 (2.9 a 8.1)	10.6 (7.8 a 13.3)	8.2 (5.8 a 10.7)	7.7 (5.2 a 10.2)	13 (10.4 a 15.5)*
V_d (ml)	2 (0 a 3)	2 (0 a 3)	3 (2 a 5)	8 (7 a 10)*	3 (1 a 4)	3 (1 a 4)	3 (2 a 5)
S₊ (mm Hg)	11.1 (9 a 13.2)	14.1 (12 a 16.2)*	8.7 (6.4 a 11.1)	23.1 (20.5 a 25.7)*	10.6 (8.4 a 12.7)	7.4 (5.2 a 9.7)*	8 (5.8 a 10.3)
V_m (ml)	71 (60 a 81)	75 (65 a 85)	68 (58 a 79)	87 (76 a 98)*	74 (63 a 84)	80 (69 a 90)*	79 (68 a 89)
dP/dV en V₀ (mm Hg/ml)	0.29 (0.22 a 0.35)	0.32 (0.26 a 0.39)	0.23 (0.16 a 0.3)	0.52 (0.44 a 0.59)*	0.27 (0.2 a 0.34)	0.21 (0.14 a 0.28)*	0.28 (0.21 a 0.35)
dP/dV en VTD (mm Hg/ml)	0.61 (0.47 a 0.75)	0.56 (0.42 a 0.7)	0.37 (0.22 a 0.53)*	0.93 (0.76 a 1.1)*	0.7 (0.55 a 0.84)	0.49 (0.34 a 0.64)	0.75 (0.6 a 0.9)
Parámetros de Función Diastólica (Métodos convencionales)							
τ (ms)	30 (25 a 34)	32 (27 a 36)	19 (14 a 24)*	49 (44 a 55)*	36 (32 a 41)*	36 (31 a 41)*	40 (35 a 45)*
τ log (ms)	24 (21 a 27)	25 (22 a 28)	21 (18 a 25)	39 (36 a 43)*	33 (30 a 37)*	32 (28 a 35)*	34 (30 a 37)*
V₀ (ml)	34 (27 a 41)	33 (26 a 40)	29 (22 a 36)	37 (30 a 44)	35 (28 a 42)	40 (33 a 47)*	42 (35 a 49)*
S₊ (mm Hg)	12.6 (8 a 17.3)	13.5 (8.8 a 18.2)	9.5 (4.3 a 14.7)	37 (31.4 a 42.5)*	14.4 (9.6 a 19.2)	9.8 (4.9 a 14.8)	6.5 (1.5 a 11.5)*
V_m (ml)	69 (60 a 78)	69 (60 a 78)	60 (50 a 69)	84 (74 a 94)*	71 (62 a 80)	77 (68 a 86)	78 (69 a 88)

TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; dP/dt_{min}: valor mínimo de la derivada de la presión del VD con respecto al tiempo; τ : constante de tiempo de relajación; τ log: constante de tiempo de relajación (formulación logarítmica); V₀: volumen del VD cuando el componente pasivo de la presión es igual a cero; S₋: constante de retroceso elástico; S₊: constante de rigidez; V_m: asíntota máxima de volumen; V_d: asíntota mínima de volumen; dP/dV en V₀: derivada de la presión del VD con respecto al volumen en V₀; dP/dV en VTD: derivada de la presión del VD con respecto al volumen en VTD; * p< 0.05 vs. basal.

En 194 de los 224 conjuntos de datos PV analizados (87%), el componente pasivo de la presión del VD al inicio de la diástole fue negativo como consecuencia de que el VD fue capaz de contraerse por debajo de V_0 . Dicho componente pasivo o *presión de succión por retroceso elástico* facilitó la despresurización de la cámara desde el final de la eyección hasta el momento en el que el volumen de la cámara toma el valor de V_0 , tiempo muy próximo al momento en el que el VD alcanza su mínima presión (diferencia = 4 ± 52 ms, $p = 0.2$).

Al inicio de la diástole, tras el cierre de la válvula pulmonar, el componente pasivo de la presión en condiciones basales fue -3 (-4 a -2) mm Hg (Figura 5.1 y Tabla 3). Cerca del 40% del volumen latido entra en el VD durante el llenado rápido (desde la apertura de la válvula tricúspide hasta P_{min}) (Tabla 3) y esta proporción correlacionó de forma significativa con la presión de succión por retroceso elástico ($R_{rm} = 0.71$, $p < 0.001$).

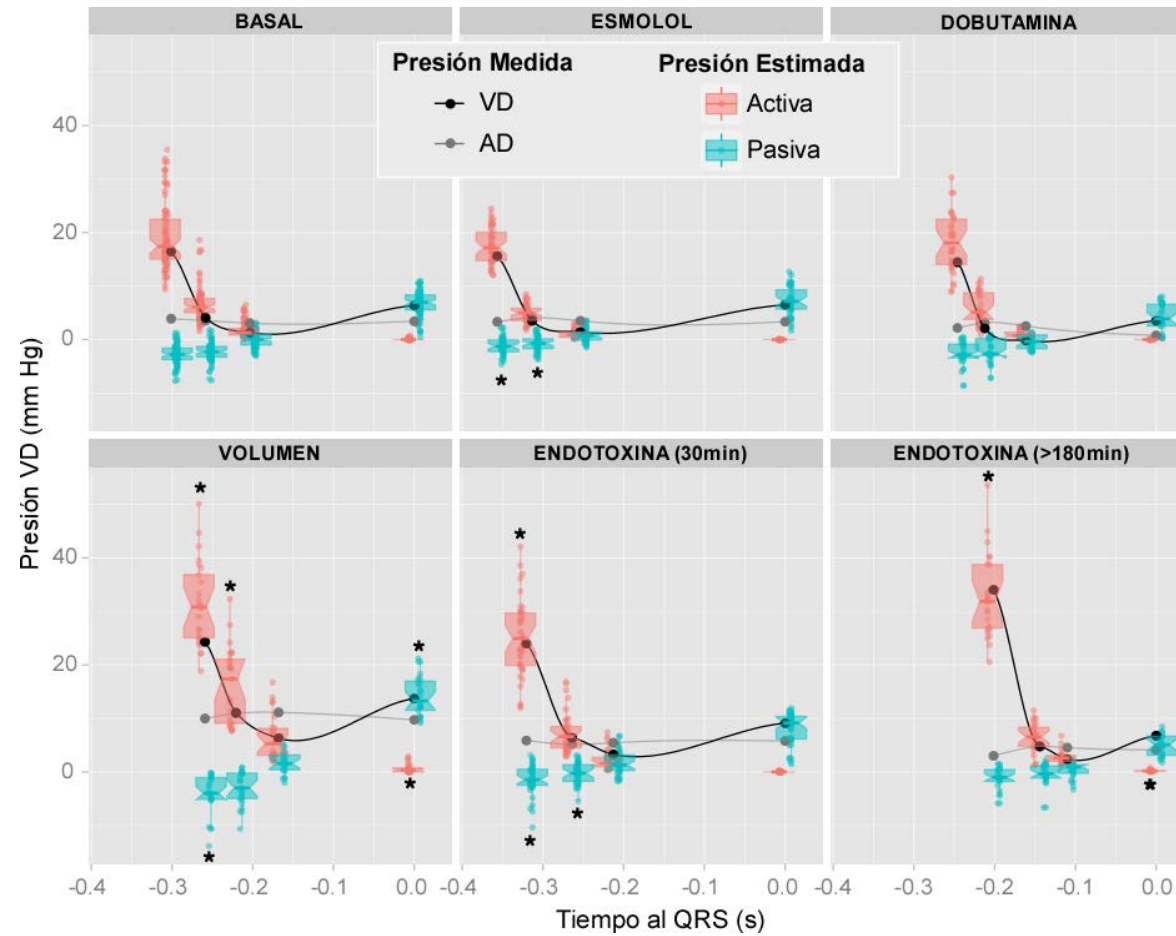


Figura 5.1. Diagrama de los componentes activo (rojo) y pasivo (azul) de la presión del VD durante la diástole medidos en el cierre de la válvula pulmonar, en la apertura de la válvula tricúspide, en presión mínima del VD, y en telediástole en cada una de las intervenciones. Se muestran los valores de cada sujeto junto al boxplot. Superpuestos se muestran los valores medidos de presión en el VD (negro) y en la AD (gris). La representación temporal se ha realizado considerando los valores medios entre cada evento. *: $p < 0.05$ frente a los valores basales para el mismo tiempo.

Tabla 3. Impacto de las fuerzas pasivas en las presiones y el trabajo del VD durante el llenado rápido.

	BASAL	ESMOLOL	DOBUTAMINA	VOLUMEN	ETX 30 min	ETX 120 min	ETX>180 min
Presión de succión (% datos)	96	80	88	100	67	76	83 [§]
Fracción de llenado mientras V< V₀	0.33 (0.21 a 0.45)	0.19 (0.07 a 0.31)*	0.44 (0.31 a 0.58)	0.25 (0.11 a 0.38)	0.13 (0 a 0.25)*	0.11 (0 a 0.24)*	0.24 (0.11 a 0.37)
Presión en el CVP							
Total (mm Hg)	15.2 (13 a 17.4)	16.2 (13.9 a 18.4)	14.5 (12.1 a 17)	26 (23.4 a 28.6)*	23.2 (20.9 a 25.5)*	31.4 (29.1 a 33.7)*	30.9 (28.5 a 33.2)*
Activa (mm Hg)	17.8 (15.6 a 20.1)	17.4 (15.1 a 19.7)	17.4 (14.9 a 19.9)	30 (27.3 a 32.6)*	24.5 (22.2 a 26.8)*	32.1 (29.7 a 34.5)*	32.9 (30.5 a 35.3)*
Pasiva (mm Hg)	-2.6 (-3.6 a -1.7)	-1.1 (-2.1 a -0.2)*	-2.7 (-3.7 a -1.6)	-3.9 (-5 a -2.8)*	-1.3 (-2.3 a -0.4)*	-0.7 (-1.7 a 0.3)*	-2 (-3 a -1)
Presión en la AVT							
Total (mm Hg)	3.5 (1.8 a 5.2)	3.6 (1.9 a 5.3)	2.2 (0.4 a 3.9)	11.4 (9.6 a 13.1)*	6.1 (4.4 a 7.7)*	5.7 (4 a 7.4)*	5.2 (3.5 a 6.9)*
Activa (mm Hg)	5.9 (4.5 a 7.3)	4.9 (3.4 a 6.3)	5.3 (3.8 a 6.8)	15.4 (13.7 a 17)*	6.8 (5.3 a 8.2)	5.8 (4.4 a 7.3)	7.3 (5.8 a 8.7)
Pasiva (mm Hg)	-2.2 (-3.3 a -1.2)	-0.7 (-1.8 a 0.4)*	-1.9 (-3.1 a -0.7)	-3.1 (-4.4 a -1.8)	-0.2 (-1.3 a 0.8)*	0.5 (-0.6 a 1.7)*	-1.9 (-3.1 a -0.8)
Trabajo de llenado rápido							
Total Medido (mm Hg·ml)	-7 (-11 a -4)	-9 (-12 a -5)	-6 (-10 a -2)	-14 (-19 a -8)*	-9 (-13 a -5)	-7 (-11 a -2)	-6 (-10 a -2)
Total Estimado(mm Hg·ml)	-7 (-10 a -5)	-7 (-10 a -4)	-3 (-6 a 0)*	-19 (-24 a -14)*	-6 (-9 a -3)	-6 (-10 a -2)	-6 (-9 a -2)
Activo (mm Hg·ml)	22 (8 a 36)	14 (-1 a 29)	17 (2 a 32)	66 (50 a 83)*	22 (8 a 36)	20 (5 a 35)	29 (15 a 44)
Pasivo (mm Hg·ml)	-15 (-23 a -7)	-5 (-14 a 3)*	-11 (-20 a -2)	-25 (-35 a -15)	-3 (-11 a 6)*	-2 (-11 a 7)*	-14 (-23 a -6)
Vaciado de la AD (mm Hg·ml)	-20 (-32 a -8)	-16 (-28 a -3)	-9 (-22 a 4)	-86 (-100 a -72)*	-37 (-49 a -25)*	-23 (-37 a -9)	-18 (-31 a -6)

CVP: cierre de la válvula pulmonar; AVT: apertura de la válvula tricúspide; V₀: "volumen de equilibrio"; *p< 0.05 vs. basal; [§]p< 0.05 entre los siete grupos.

Los cambios inotrópicos no modificaron de forma significativa los parámetros que gobiernan el retroceso elástico (V_d y S_-), es decir la relación PV por debajo de V_0 , de tal forma que la presión de succión por retroceso elástico se moduló por la posición relativa de los volúmenes operativos con respecto a V_0 [$V_0 - VTS$ 4 (2 a 7) ml durante la infusión de esmolol vs. 8 (5 a 11) ml en condiciones basales; $p < 0.01$] (Figura 5.2). Este incremento del volumen telesistólico con respecto a V_0 se tradujo en que la contribución del componente pasivo de la presión al gradiente de llenado del VD fue significativamente menor durante la infusión de esmolol [componente pasivo de la presión en la AVT -0.7 (-1.8 a 0.4) mm Hg vs. -2.2 (-3.3 a -1.2) mm Hg basal; $p < 0.001$]. Durante la sobrecarga de volumen, se mantuvo la presión de succión por retroceso elástico ya que, a pesar de la dilatación del VD, el volumen telesistólico se mantuvo por debajo de V_0 [$V_0 - VTS$ 6 (3 a 9) ml y componente pasivo de la presión en la AVT -3.1 (-4.4 a -1.8) mm Hg] (Figuras 5.2 y 5.3). La asíntota V_d se incrementó de forma significativa durante esta fase [8 (7 a 10) ml vs. 2 (0 a 3) ml; $p < 0.001$].

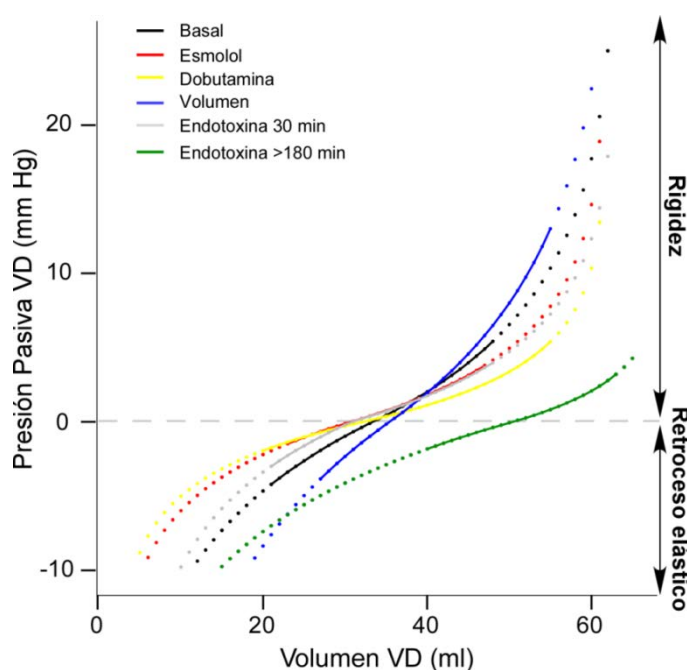


Figura 5.2. Curvas de presión pasiva de un animal durante distintas fases hemodinámicas. Los volúmenes operativos, desde el volumen telesistólico hasta el telediastólico, están marcados en línea continua sobre la curva calculada en discontinua. Mediante el incremento en V_0 el VD es capaz de mantener la presión de succión elástica una vez establecido el efecto tardío de la endotoxina.

El comportamiento de la presión de succión por retroceso elástico tras la infusión de endotoxina fue bifásico (Tabla 3). De forma precoz (a los 30 min), la endotoxina disminuyó de forma significativa su contribución al gradiente de llenado del VD [componente pasivo de la presión al CVP -1.3 (-2.3 a -0.4) mm Hg vs. -2.6 (-3.6 a -1.7) mm Hg basal; $p < 0.001$] como consecuencia del incremento en los volúmenes ventriculares derechos y a la menor proporción del volumen operativo por debajo de V_0 [$V_0 - VTS$ 4 (1 a 6) ml vs. 8 (5 a 11) ml en condiciones basales; $p < 0.01$]. La contribución del retroceso elástico a la despresurización del VD disminuyó aún más a los 120 minutos de la infusión [componente pasivo de la presión al CVP -0.7 (-1.7 a 0.3) mm Hg; $p < 0.001$]. Sin embargo, en la fase más tardía de la endotoxemia, el incremento significativo de V_0 [45 (39 a 52) ml vs. 30 (24 a 37); $p < 0.001$] permitió mantener la contribución al llenado de la presión de succión pasiva [$V_0 - VTS$ 5 (3 a 8) ml y el componente pasivo de la presión al CVP -2.0 (-3.0 a -1.0) mm Hg] a pesar de la severa dilatación y disfunción ventricular derecha (Figuras 5.2 y 5.3).

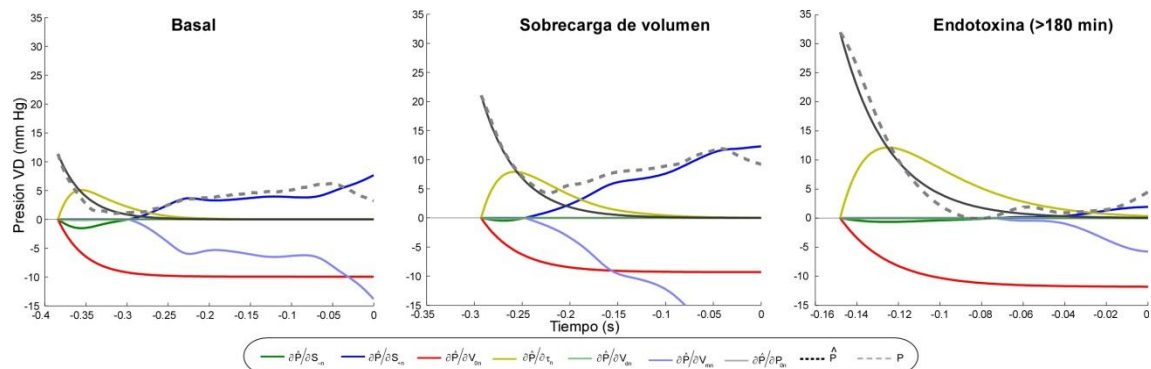


Figura 5.3. Análisis de sensibilidad de las propiedades diastólicas del VD. Panel A: análisis de la matriz Jacobiana normalizada de un animal en estado basal. La presión medida se muestra en línea discontinua. El impacto de cada índice diastólico en la presión instantánea se muestra como la derivada parcial de la presión ajustada con respecto a cada índice, normalizado por su valor. Las fuerzas de retroceso elástico se muestran en verde (S_- y V_d), la rigidez en azul (S_+ y V_m), V_0 en rojo, τ en amarillo y P_0 (presión ventricular al cierre de la válvula pulmonar) en gris. Obsérvese como el llenado precoz está gobernado por P_0 , τ , V_0 y las fuerzas de retroceso elástico mientras que el llenado tardío está determinado por V_0 y la rigidez. Panel B: idéntico análisis en el mismo animal tras la sobrecarga aguda de volumen. El aumento brusco de la precarga incrementa la función sistólica mediante el mecanismo de Frank-Starling manteniendo el volumen telesistólico por debajo de V_0 y así, la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado. También se puede observar que existe un aumento de la rigidez. Panel C: análisis a los 180 minutos tras la infusión de endotoxina, en este caso el incremento en V_0 permite mantener la contribución del retroceso elástico al llenado rápido.

Las propiedades diastólicas que definen la rigidez del VD no se modificaron tras la estimulación adrenérgica. Sin embargo durante la infusión de esmolol el valor de la constante de rigidez (S_+) aumentó, correlacionando con el incremento en la presión telediastólica en el VD ($R_{\text{m}} = 0.72$, $p < 0.001$). Durante la sobrecarga aguda de volumen se objetivó un incremento en todos los parámetros de rigidez: la constante de rigidez S_+ , la asíntota V_m , y de las pendientes (dP/dV) tanto en V_0 como en el VTD (Tabla 3).

Finalmente, comprobamos que las constantes de rigidez por encima y por debajo de V_0 (S_- y S_+) estaban correlacionadas $R = 0.69$ ($p < 0.001$; para los valores basales). Sin embargo, en magnitud S_- [7.9 (5.5 a 10.3) mm Hg/ml] fue aproximadamente dos tercios de S_+ [11.1 (9 a 13.2) mm Hg/ml]. En términos relativos, el VD en condiciones basales se deforma de forma similar a ambos lados de V_0 (Figura 5.4).

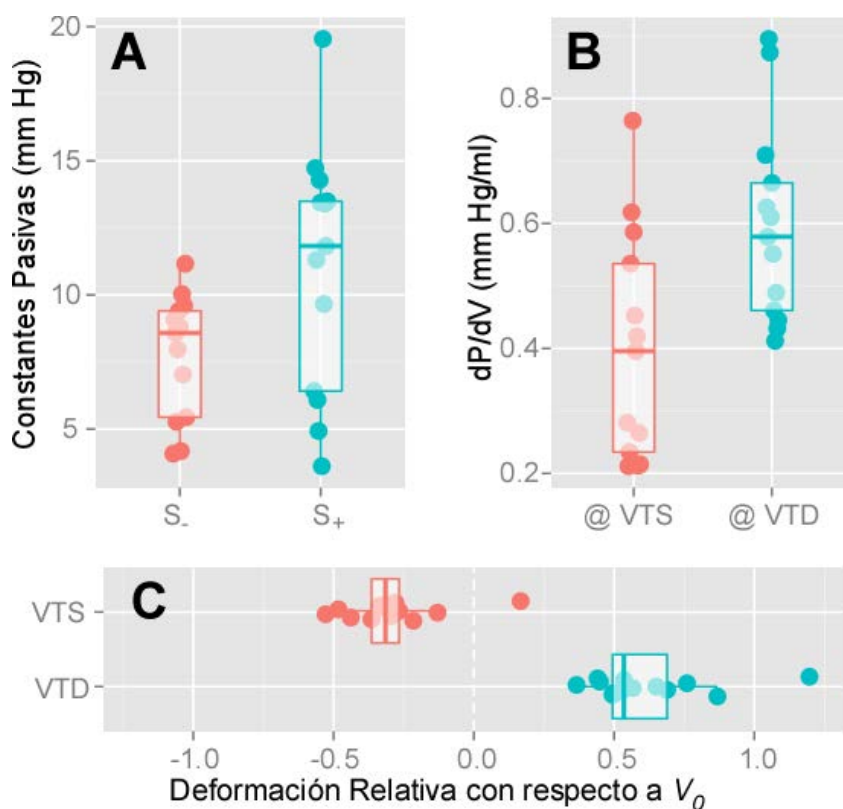


Figura 5.4. Papel relativo de las propiedades mecánicas pasivas por debajo de V_0 (retroceso elástico) y por encima (rigidez) en los estudios basales. Se muestra la distribución de los valores individuales de S_- y S_+ con sus respectivos boxplot (panel A), las pendientes de la curva de presión pasiva para los volúmenes telesistólico (@VTS) y telediastólico (@VTD) (panel B), y la deformación relativa con respecto a V_0 (panel C).

5.3 Caracterización del trabajo de llenado del VD. Impacto de la presión de succión elástica en el llenado rápido del VD.

El trabajo total realizado durante el llenado rápido fue similar en todas las intervenciones. En condiciones basales el componente pasivo del trabajo fue mayor en magnitud que el total resultante, lo que traduce la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado del VD en condiciones normales (Tabla 3).

Durante la sobrecarga aguda de volumen, el componente activo del trabajo aumentó de forma muy evidente [W_{VDA} 66 (50 a 83) mm Hg·ml vs. 22 (8 a 36) mm Hg·ml basalmente; $p < 0.001$]. El trabajo total resultante se mantuvo favorable al llenado en esta fase por el incremento significativo del trabajo de vaciado de la aurícula derecha [W_{AD} -86 (-100 a -72) mm Hg·ml vs. -20 (-32 a -8) mm Hg·ml basalmente; $p < 0.001$] y por el mantenimiento del trabajo pasivo favorable al llenado [W_{VDP} -25 (-35 a -15) mm Hg·ml vs. -15 (-23 a -7) mm Hg·ml basalmente; $p > 0.05$]. De forma contraria, la contribución del componente pasivo de la presión al llenado del VD durante el efecto inicial de la endotoxina (30 y 120 min) disminuyó significativamente. Así, el límite superior del intervalo de confianza del trabajo pasivo tomó valores mayores que cero [W_{VDP} -3 (-11 a 6) mm Hg·ml a los 30 min y -2 (IC 95%: -11 a 7) mm Hg·ml a los 120 min vs. -14 (IC 95%: -23 a -7) mm Hg·ml basal; ambas $p < 0.05$]. Este mismo fenómeno se observó tras la infusión del esmolol [-5 (-14 a 3) mm Hg·ml; $p < 0.05$ vs. basal]. En ambos casos el incremento del volumen telesistólico con respecto a V_0 hizo que la contribución del retroceso elástico al llenado se perdiera de forma parcial. En la fase más tardía de la endotoxinemia, la contribución facilitadora de llenado del componente pasivo del trabajo volvió a recuperarse como consecuencia del incremento en V_0 [-14 (-23 a -6) mm Hg·ml].

En aquellas situaciones en la presión de succión elástica estuvo presente, los valores de presión media de AD fueron un 23% menor que los valores medidos cuando no se detectó succión por retroceso elástico (4.4 ± 3.7 vs. 5.4 ± 1.5 mm Hg, respectivamente; $p = 0.02$; para todo el conjunto de datos), de tal forma que valores de

presión de succión más negativos determinaron valores de PAD más bajos ($R_{rm} = 0.56$; $p < 0.001$). Por otra parte, la presencia de succión elástica determinó que el tiempo de relajación isovolumétrica fuera más corto ($R_{rm} = 0.30$, $p < 0.001$) como consecuencia de que la presión mínima del VD se alcanzó de forma más precoz (20 ms, $p < 0.001$).

El valor de presión de succión por retroceso elástico correlacionó de manera significativa con el valor de S_- ($R_{rm} = 0.68$, $p < 0.0001$) y con el volumen operativo por debajo de V_0 ($V_0 - VTS$) ($R_{rm} = 0.84$, $p < 0.0001$).

5.4 Efectos de la curvatura en el fenómeno de interdependencia ventricular al inicio de la diástole

Se obtuvieron los valores de curvatura instantáneos de forma sincronizada con los registros de presión y volumen para cada uno de las imágenes 3D de VD en animal y fase ($n = 111$), de tal forma que se pudo obtener el valor concreto de cada uno de los parámetros del curvatura del septo en los momentos de máxima presión del VD (P_{max}), cierre de la válvula pulmonar (CVP), apertura de la válvula tricúspide (AVT), presión mínima del VD (P_{min}) y telediástole (TD) (Figura 3.5; Tabla 4).

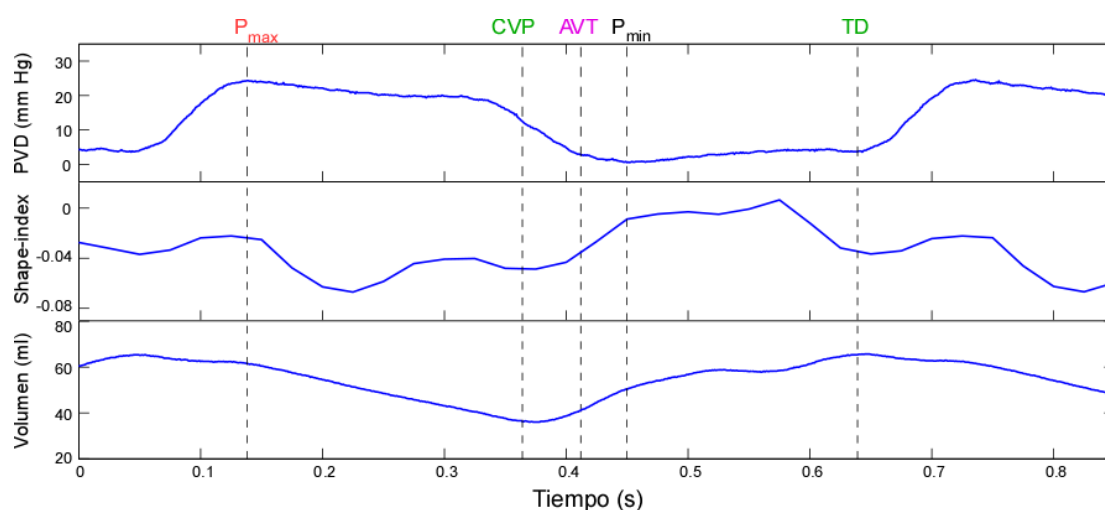


Figura 5.5. Curvas simultáneas de presión (arriba), shape-index septal (centro) y volumen (abajo) a lo largo del ciclo cardíaco (P_{max} : presión máxima, CVP : cierre de la válvula pulmonar; AVT : apertura válvula tricúspide; P_{min} : presión mínima; TD : telediástole).

En condiciones basales, los valores de C_{mean} y SI para el septo interventricular en P_{min} fueron -0.5 (-2.4 a 1.4) $\times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ y -0.02 (-0.13 a 0.09), respectivamente. Por tanto, en condiciones basales la superficie del septo interventricular adoptó una morfología de “silla de montar” con dos curvaturas asimétricas [$k_{min} = -9.0$ (-11 a -7) $\times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ y $k_{max} = 7.7$ (6.3 a 9.1) $\times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$]. El grado de concavidad hacia el VI de la zona media del septo fue más marcada que en la zona basal y apical, con valores de C_{mean} y SI de 7.6 (6.4 a 8.9) $\times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$ y 0.2 (0.07 a 0.33), respectivamente.

Ni las intervenciones de modulación inotrópica ni la sobrecarga de volumen alteraron significativamente los valores de curvatura del septo (Tabla 4). La infusión de endotoxina provocó de forma tardía ($> 180 \text{ min}$) que el septo adoptara valores de C_{mean} y SI más negativos traduciendo el abombamiento del septo hacia el VI en todos los momentos de la diástole [C_{mean} y SI en P_{min} a los 180 min -6.2 (-7.9 a -4.4) $\times 10^{-3} \text{ mm}^{-1}$; y -0.33 (-0.44 a -0.23), respectivamente; ambos $p < 0.001$ vs. basal].

En cuanto a los parámetros de curvatura como determinantes de la propiedades diastólicas intrínsecas del VD, se observó una elevada correlación de los valores de curvatura en P_{min} con V_0 , tanto en términos de C_{mean} ($R_{rm} = -0.66$, $p < 0.001$) como con SI ($R_{rm} = -0.67$, $p < 0.001$) (Figura 5.6 y 5.7). También, aunque de forma más débil, S_{-} correlacionó significativamente con ambos parámetros ($R_{rm} = 0.28$, $p < 0.001$ y $R_{rm} = 0.27$, $p < 0.001$, para C_{mean} y SI , respectivamente). En la Figura 5.7 se muestra la relación entre la interdependencia ventricular, la geometría septal y las propiedades pasivas ventriculares en términos de V_0 .

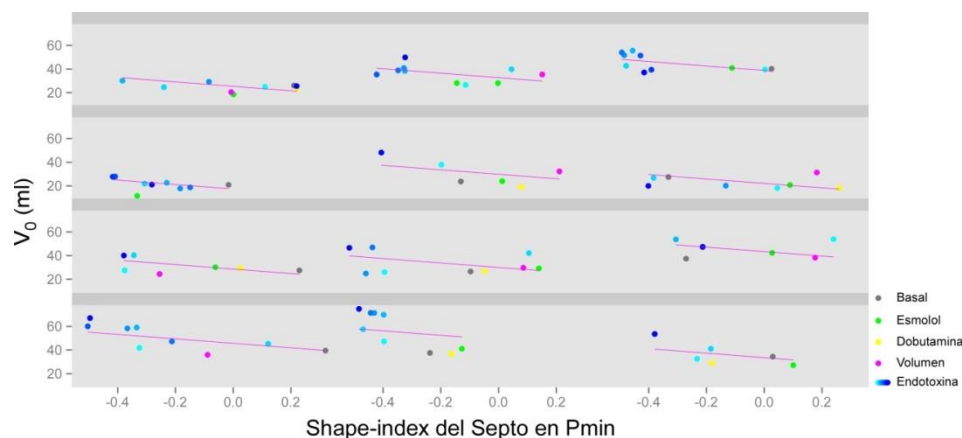


Figura 5.6. Correlación intra-animal entre el “shape-index” del septo interventricular (valores medianos) en el momento de presión ventricular derecha mínima y el volumen de equilibrio (V_0).

El comportamiento del gradiente transeptal con las intervenciones fue el esperado (Tabla 4) y condicionó la curvatura del septo durante la diástole. En el momento del *CVP* la correlación entre el gradiente y ambos parámetros de curvatura (C_{mean} y SI) fue moderada ($R_{rm} = 0.47$, $p = 0.005$ y 0.48 , $p = 0.001$, respectivamente). Sin embargo, la correlación en el momento de P_{min} fue claramente más débil ($R_{rm} = 0.28$; $p = 0.011$ y $R_{rm} = 0.28$; $p = 0.0003$, respectivamente). En *TD* la correlación con el gradiente instantáneo también fue moderada para ambos parámetros (C_{mean} : $R_{rm} = 0.31$; $p < 0.001$ y SI : $R_{rm} = 0.40$; $p < 0.001$).

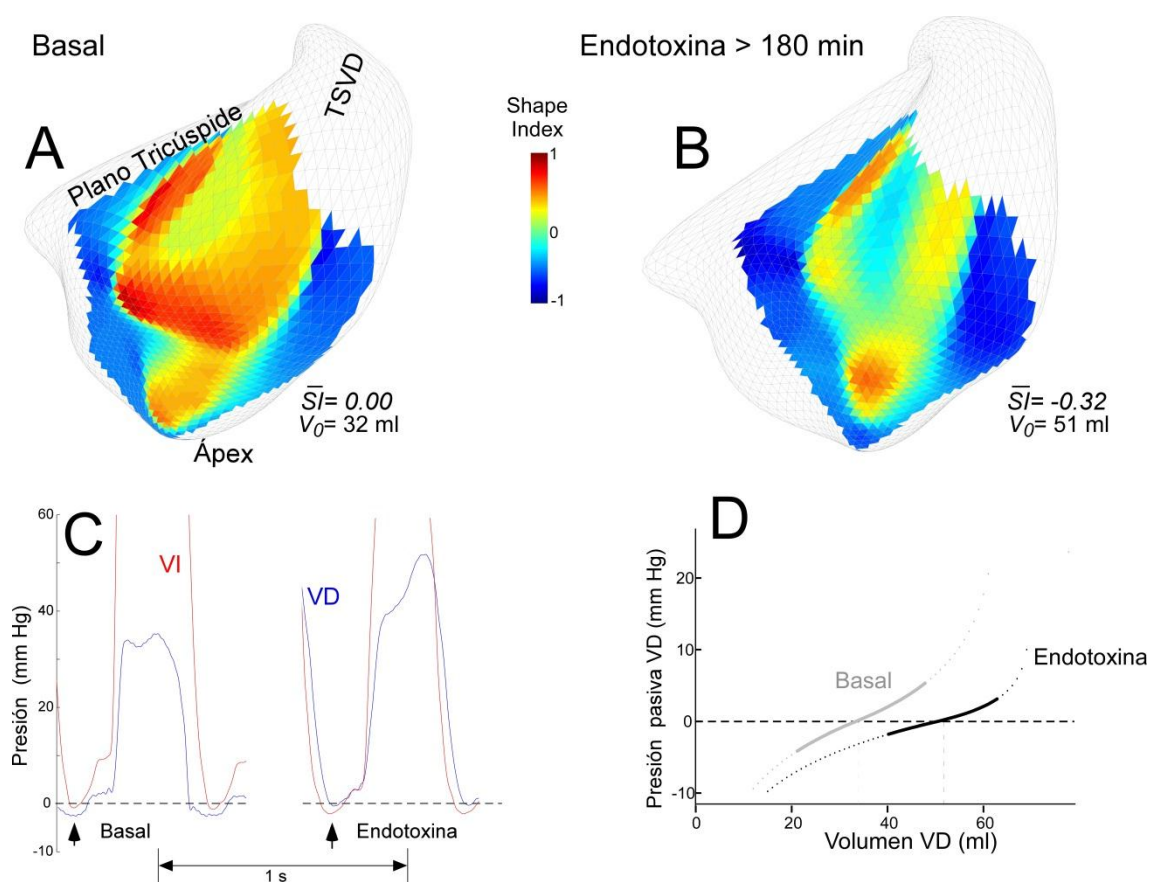


Figura 3.7. Interdependencia ventricular, conformación del septo y cambios en las fuerzas de retroceso elástico. Ejemplo del análisis de curvatura: shape-index en P_{min} en un mismo animal en situación basal (Panel A) y de forma tardía tras la infusión de endotoxina (Panel B). Se muestra el valor de V_0 en dichas fases con los valores medianos de SI del septo interventricular. Panel C: curvas de presión simultánea en ambas cámaras ventriculares durante dichas fases que muestran la inversión del gradiente transeptal durante la fase tardía tras la infusión de endotoxina. Panel D: cambios en las curvas pasivas como consecuencia de los cambios en V_0 .

Tabla 4. Valores medianos de curvatura media (C_{mean}) y shape-index (SI) del septo interventricular y valores del gradiente transeptal en los distintos momentos del ciclo en condiciones basales y tras la administración de endotoxina.

	BASAL	ESMOLOL	DOBUTAMINA	VOLUMEN	ETX 30 min	ETX 120 min	ETX>180 min
Curvatura media ($\times 10^{-3}$) (mm^{-1})							
<i>CVP</i>	-0.6 (-2.4 a 1.2)	-0.7 (-2.4 a 1.1)	-1.4 (-3.7 a 0.9)	-1.2 (-3.4 a 0.9)	-2.9 (-4.7 a -1.1)	-5.7 (-7.9 a -3.6)*	-6.9 (-8.6 a -5.2)*
<i>AVT</i>	-0.8 (-2.7 a 1)	-0.6 (-2.4 a 1.3)	-0.6 (-3 a 1.7)	-0.6 (-2.8 a 1.6)	-3.4 (-5.3 a -1.6)	-6.2 (-8.4 a -4)*	-7 (-8.8 a -5.3)*
<i>Pmin</i>	-0.5 (-2.4 a 1.4)	-0.6 (-2.4 a 1.2)	0.3 (-2 a 2.6)	0.4 (-1.7 a 2.6)	-2.5 (-4.4 a -0.6)	-5.4 (-7.5 a -3.2)*	-6.2 (-7.9 a -4.4)*
<i>TD</i>	0.8 (-0.9 a 2.4)	1 (-0.6 a 2.6)	0.8 (-1.3 a 2.8)	0.8 (-1.1 a 2.7)	-1.2 (-2.8 a 0.5)	-3.5 (-5.4 a -1.6)*	-5.1 (-6.7 a -3.6)*
<i>Pmax</i>	0.2 (-1.6 a 2)	0.1 (-1.6 a 1.9)	0.3 (-2 a 2.6)	-0.2 (-2.3 a 1.9)	-2.1 (-4 a -0.3)	-5.1 (-7.2 a -3)*	-6.7 (-8.4 a -5)*
Shape-index (adimensional)							
<i>CVP</i>	-0.02 (-0.13 a 0.08)	-0.04 (-0.14 a 0.06)	-0.09 (-0.22 a 0.05)	-0.06 (-0.19 a 0.06)	-0.17 (-0.28 a -0.06)	-0.32 (-0.45 a -0.2)*	-0.36 (-0.46 a -0.26)*
<i>Pmin</i>	-0.02 (-0.13 a 0.09)	-0.04 (-0.14 a 0.07)	0.03 (-0.11 a 0.17)	0.04 (-0.09 a 0.17)	-0.15 (-0.26 a -0.04)	-0.31 (-0.44 a -0.18)*	-0.33 (-0.44 a -0.23)*
<i>AVT</i>	-0.04 (-0.15 a 0.07)	-0.03 (-0.14 a 0.07)	-0.05 (-0.19 a 0.09)	-0.03 (-0.15 a 0.10)	-0.20 (-0.31 a -0.09)	-0.35 (-0.47 a -0.22)*	-0.37 (-0.47 a -0.27)*
<i>TD</i>	0.07 (-0.03 a 0.18)	0.10 (0.00 a 0.20)	0.09 (-0.04 a 0.22)	0.07 (-0.05 a 0.19)	-0.09 (-0.19 a 0.02)	-0.24 (-0.37 a -0.12)*	-0.29 (-0.39 a -0.19)*
<i>Pmax</i>	0.02 (-0.09 a 0.13)	0.03 (-0.08 a 0.13)	0.03 (-0.11 a 0.17)	0.02 (-0.11 a 0.15)	-0.12 (-0.23 a -0.01)	-0.29 (-0.42 a -0.17)*	-0.33 (-0.43 a -0.23)*
Gradiente VI-VD (mm Hg)							
<i>CVP</i>	72.5 (67.8 a 77.2)	61 (56.3 a 65.7)*	90.1 (85.3 a 94.9)*	59.8 (54.7 a 64.9)*	56.7 (51.9 a 61.5)*	39.7 (34.7 a 44.6)*	34.4 (29.5 a 39.3)*
<i>AVT</i>	28.5 (23.2 a 33.8)	23.5 (18.1 a 28.9)	41.7 (35.9 a 47.5)*	14.1 (8 a 20.2)*	6 (0.6 a 11.4)*	0.2 (-5.4 a 5.8)*	-1.7 (-7.4 a 3.9)*
<i>Pmin</i>	5.7 (2.8 a 8.6)	5.1 (2.2 a 8)	7.4 (4.3 a 10.5)	4.5 (1.3 a 7.7)	1.5 (-1.4 a 4.4)*	1 (-2 a 4)*	0 (-3 a 3)*
<i>TD</i>	12.1 (8.9 a 15.2)	11.9 (8.7 a 15.1)	14.8 (11.5 a 18.1)*	11 (7.7 a 14.4)	7.5 (4.3 a 10.7)*	4.2 (0.9 a 7.4)*	2.4 (-0.9 a 5.6)*
<i>Pmax</i>	114 (107.6 a 120.4)	102.5 (96.1 a 108.9)*	138.3 (131.5 a 145.2)*	103.5 (96.3 a 110.7)*	100.3 (93.8 a 106.7)*	90.8 (84.2 a 97.5)*	75.6 (68.9 a 82.2)*

CVP: cierre de la válvula pulmonar; *AVT*: apertura de la válvula de la válvula tricúspide; *P_{min}*: presión ventricular derecha mínima; *P_{max}*: presión ventricular derecha máxima; *TD*: telediástole * $p < 0.05$ vs. basal.

5.5 Acuerdo del método de optimización con los métodos convencionales

Fue posible analizar y obtener los componentes activo y pasivo de la presión del VD en todos los conjuntos de datos PV obtenidos en cada una de las fases hemodinámicas ($n = 244$). La exactitud de las presiones totales estimadas mediante el método de optimización global frente a los valores medidos fue excelente en todos los momentos de la diástole analizados ($R_{ic} > 0.9$ en todos los casos) (Figura 5.8), demostrando la robustez del ajuste integral. También las estimaciones del trabajo diastólico durante la fase de llenado rápido que se obtuvieron mediante ajuste por optimización correlacionaron de forma estrecha con el trabajo diastólico medido ($R_{ic} = 0.84$ (IC 95%: 0.77 a 0.89)).

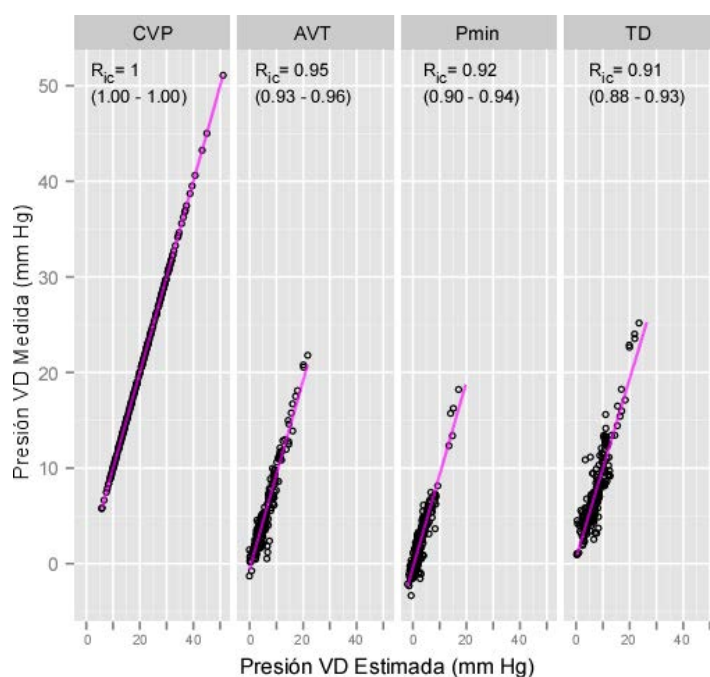


Figura 5.8. Ajuste entre las presiones medidas y las estimadas en cada uno de los momentos de la diástole, se muestran los valores de los coeficientes de correlación intraclase y sus intervalos de confianza al 95%.

Los valores de acuerdo entre los parámetros obtenidos con los métodos convencionales y el método integral se muestran en la Tabla 5. Como se puede observar, el acuerdo del método integral con el método isovolumétrico para determinar la constante

de relajación τ fue moderado ($R_{ic} = 0.64$, error = 7.1 ± 9.7 ms) mientras que el acuerdo para los valores de V_0 fue bueno entre los dos métodos ($R_{ic} = 0.90$, error = -1.3 ± 6.3 mm Hg), no así para el resto de parámetros (Figura 5.9).

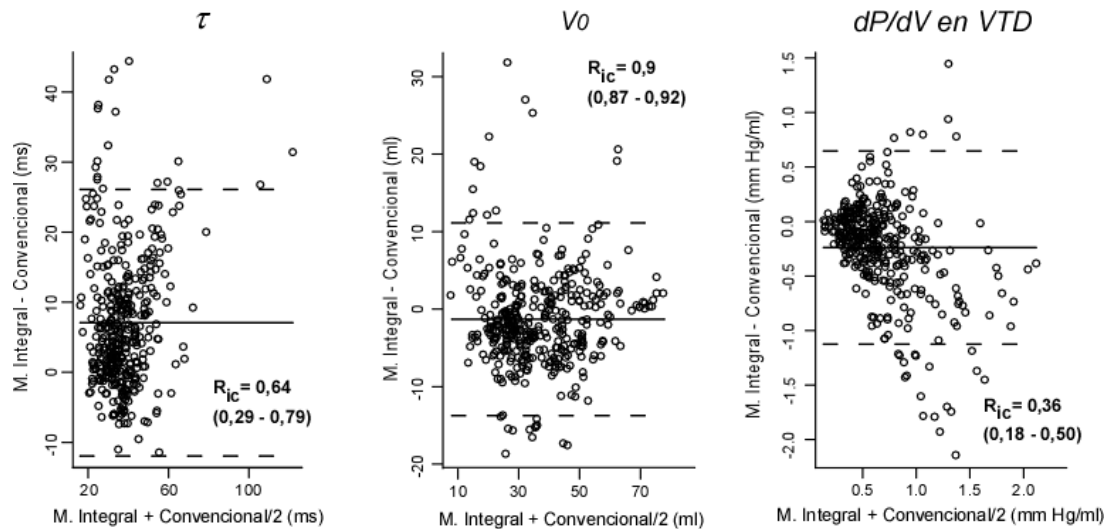


Figura 5.9. Análisis de Bland-Altman para obtener el acuerdo entre el método integral y el método isovolumétrico para la determinación de la constante de relajación (τ) (izquierda), así como con el método convencional para la determinación de V_0 (centro) y dP/dV en VTD (derecha)

Tabla 5. Valores de acuerdo entre los parámetros de función diastólica obtenidos por el método integral y los métodos convencionales (método isovolumétrico para obtener τ con la formulación exponencial y logarítmica; y el método basado en la relación PV al final de la diástole para obtener los parámetros de rigidez).

	Método Integral	Método Convencional	Diferencia	R_{ic}
τ (ms)	41 ± 14	34 ± 12	7 ± 10	0.64
τ_{log} (ms)	26 ± 9	29 ± 9	-3 ± 7	0.63
V_0 (ml)	36 ± 14	37 ± 14	-1 ± 6	0.9
S_- (mm Hg)	8.7 ± 5.9	No estimable		
V_d (ml)	3 ± 4	No estimable		
S_+ (mm Hg)	10.6 ± 7.3	13 ± 14	-2.3 ± 11.2	0.5
V_m (ml)	75 ± 22	72 ± 23	3.4 ± 18.1	0.66
dP/dV en V_0 (mm Hg/ml)	0.28 ± 0.18	0.40 ± 0.35	-0.11 ± 0.24	0.56
dP/dV en VTD (mm Hg/ml)	0.57 ± 0.33	0.81 ± 0.49	-0.24 ± 0.45	0.36

τ : constante de relajación isovolumétrica por el método exponencial; τ_{log} : constante de relajación isovolumétrica por el método logístico; V_0 : volumen de equilibrio; S_- : constante de retroceso elástico; V_d : asíntota de "volumen muerto"; S_+ : constante de rigidez; V_m : constante de máximo volumen; dP/dV : derivada de la presión con respecto al volumen; VTD: volumen telediastólico.

5.6 Impacto del modelo de relajación en la estimación de las fuerzas de retroceso elástico.

Para comprobar el funcionamiento del algoritmo y la exactitud a la hora de estimar el componente pasivo de la presión a lo largo de la diástole, estimamos el componente activo (P_a) incorporando al algoritmo la formulación logística. De forma consistente, se obtuvieron valores de τ_{\log} significativamente menores. Sin embargo, el comportamiento tras las intervenciones fue similar.

El acuerdo entre los parámetros de función diastólica obtenidos con método integral con ambas formulaciones se muestra en la Tabla 6. La presión de succión pasiva estimada fue similar independientemente de la formulación utilizada para el ajuste de la presión activa. Los valores de P_p en el momento de AVT obtenidos mediante el modelo integral con la formulación logística de la relajación fueron -2.1 (-3.1 a -1.1) mm Hg y con la formulación logarítmica -2.2 (-3.3 a -1.2) mm Hg; $R_{ic} = 0.92$ (IC 95%: 0.85 a 0.96). Los parámetros que definen el retroceso elástico (V_0 y S) mostraron una elevada concordancia mientras que los parámetros de rigidez presentan valores de acuerdo moderados.

En cuanto a la capacidad de detectar relajación residual al final de la diástole, el modelo formulado con la ecuación logística para estimar P_a sólo detectó relajación residual durante la sobrecarga de volumen (P_a en TD = 0.3 ± 0.6 mm Hg, $p < 0.001$).

Tabla 6. Acuerdo entre los parámetros diastólicos que definen el retroceso elástico y las presiones pasivas estimadas con el método de optimización global usando de forma alternativa la formulación exponencial y logística para la estimación del componente activo de la presión.

	Diferencia	R _{ic}
τ (ms)	15 ± 8	0.53
V_0 (ml)	1.2 ± 2.4	0.98
S_- (mm Hg)	1.8 ± 3.0	0.83
V_d (ml)	-3.6 ± 4.5	0.47
S_+ (mm Hg)	-2.3 ± 6	0.66
V_m (ml)	-8.7 ± 16.4	0.7
Presión pasiva en CVP (mm Hg)	-0.5 ± 1.0	0.91
Presión pasiva en AVT (mm Hg)	-0.4 ± 0.8	0.92
Presión pasiva en P_{min} (mm Hg)	-0.4 ± 0.5	0.94

τ : constante de relajación; V_0 : volumen de equilibrio; S_- : constante de retroceso elástico; V_d : asíntota de "volumen muerto"; CVP: cierre de la válvula pulmonar; AVT: apertura de la válvula tricúspide; P_{min} : presión ventricular derecha mínima

6. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral constituye el primer estudio cuantitativo acerca de la contribución de las distintas propiedades mecánicas ventriculares al llenado del VD. Mediante un modelo experimental de adquisición de señales de presión-volumen en el VD en distintas condiciones de carga, su posterior análisis con un software original y una adecuada integración con imágenes 3D del VD ha sido posible obtener datos determinantes acerca del funcionamiento del VD como bomba de succión. Estos resultados clarifican múltiples aspectos previamente desconocidos sobre la función diastólica del VD. La implicación clínica de estos hallazgos puede resultar de enorme interés en numerosos escenarios.

Mediante la aplicación de un novedoso método numérico¹³ hemos podido demostrar cómo la despresurización de la cámara ventricular derecha depende tanto de la relajación como del comportamiento elástico del VD. Este método permite descomponer la presión del VD durante la diástole en dos componentes: un componente activo, dependiente de la relajación, y un componente pasivo. Una vez realizada esta descomposición hemos podido describir en términos de trabajo el impacto de los dos componentes de presión ventricular en la generación del gradiente de llenado rápido del VD. Así, demostramos cómo, a modo de muelle, el VD almacena parte de la energía de la contracción para liberarla al inicio de la diástole, participando en la generación del gradiente de presión responsable del llenado.

La combinación de este análisis de datos PV con la descripción de la curvatura del septo interventricular a partir de imágenes ecocardiográficas 3D hemos podido demostrar cómo la capacidad de succión del VD está modulada por un mecanismo de interdependencia ventricular directo, mediado por el septo interventricular al inicio de la

diástole, y cómo este mecanismo de interdependencia se modifica en situaciones de sobrecarga aguda del VD.

En esta Sección se discuten los resultados sobre la contribución de la relajación y de las fuerzas de retroceso elástico al llenado ventricular derecho, así como su comportamiento ante los cambios inotrópicos y de carga. Se interpretan también los mecanismos que modulan la magnitud de su contribución al llenado enfatizando las diferencias encontradas con el comportamiento elástico del VI. Seguidamente, se comentarán las ventajas del método de análisis de datos PV propuesto frente a la utilización de los métodos convencionales en el VD. Se enfatiza la importancia de poder desacoplar las propiedades pasivas ventriculares para obtener de forma más robusta una medida de relajación ventricular. Se analizan en detalle los resultados de curvatura septal obtenidos y los hallazgos acerca del impacto de la geometría del septo en las propiedades pasivas del VD. Finalmente, discutiremos las implicaciones clínicas y la potencial traslacionalidad de los hallazgos realizados para finalmente exponer las limitaciones del estudio experimental y de los métodos de análisis numérico y de geometría empleados.

6.1 Interacción de la relajación y del retroceso elástico durante llenado rápido en el VD

Dadas las características de baja presión e impedancia del árbol vascular pulmonar se podría suponer que el llenado del VD es un fenómeno estrictamente pasivo a favor de un gradiente de presión hidrostático. Esta observación junto con el amplio estudio del fenómeno del llenado ventricular en la cámara ventricular izquierda ha hecho que el estudio de la función diastólica del VD haya quedado relegado durante años. Sin embargo, desde principios de la segunda parte del siglo XX existen estudios experimentales que demuestran la capacidad de succión del VD.^{14,118,158,165} El presente trabajo demuestra las bases mecánicas de esta capacidad.

Detallado ampliamente en la introducción, el llenado del VD es la resultante de varios procesos ventriculares que tienen lugar de forma simultánea al vaciado de la aurícula. Por un lado, el proceso de relajación muscular, proceso activo dependiente de energía, y por otro el comportamiento elástico del ventrículo tras la deformación producida durante la sístole.

La capacidad de succión del VD y la posible contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado del VD es una hipótesis planteada hace más de medio siglo.^{157,159} De forma característica, el VD es capaz de crear presión negativa al inicio de la diástole, hallazgo que hemos podido reproducir. En el 36% de los datos adquiridos en condiciones basales el VD es capaz de generar presión subatmosférica. Esta capacidad del VD de crear presión subatmosférica permite succionar el contenido de la AD y facilita el retorno venoso sistémico hacia el corazón.

Es importante resaltar que la existencia de presión ventricular negativa durante la diástole implica, en sí misma, la demostración de existencia de retroceso elástico ya que la relajación no puede crear una tensión parietal negativa que genere presión subatmosférica. Sin embargo, la forma en la que la relajación y el retroceso elástico interaccionan ha sido hasta el momento especulativa.^{15,111,119}

Aunque escasos, existen algunos datos en la literatura que intentan cuantificar la contribución de las propiedades pasivas en el fenómeno de succión del VD. Pasipoularides et al.²³³ diseñaron un modelo de ajuste sigmoide de la diferencia entre la presión medida en el VD y la presión estimada a partir del ajuste exponencial con asíntota

de la caída de presión ventricular durante el periodo de relajación isovolumétrica. A partir de este “*offset*” de presión construyeron la relación PV pasiva calculando la complianza ventricular y comprobaron que este parámetro está disminuido en aquellos VD sometidos a una sobrecarga crónica de presión. A pesar de la complejidad de la aproximación matemática, este modelo puso de manifiesto que las propiedades pasivas al inicio de la diástole pueden condicionar el llenado del VD.

Más recientemente, la succión diastólica en el VD se ha caracterizado a través del análisis de intensidad de ondas o WIA - “wave intensity analysis” -. Este método de análisis permite calcular, a partir de datos de presión y flujo simultáneos, la energía asociada a la despresurización del VD, expresada como I_{w-} . En la Figura 6.1 se representa el análisis de intensidad de ondas de un ciclo cardíaco. Durante la despresurización, el VD genera una onda expansiva de retroceso (área sombreada en la Figura 6.1), que se inicia en el momento en el que la presión sistólica del VD empieza a disminuir. Esta onda de retroceso tiene dos componentes, uno que decelera e invierte la columna de sangre en el tracto de salida del VD y el otro componente que acelera la sangre en el tracto de entrada del VD durante la fase de llenado precoz (succión). Este segundo componente que tiene lugar cuando la válvula tricúspide se ha abierto y finaliza cuando el VD alcanza el valor mínimo de presión. Los autores de este trabajo comprobaron como este fenómeno de succión responsable del llenado se correlacionaba de manera inversa con la relajación ventricular y con el volumen telesistólico del VD. Dicho hallazgo sugiere que la energía elástica almacenada durante la contracción podría favorecer el llenado de la cámara ventricular derecha.¹¹⁹

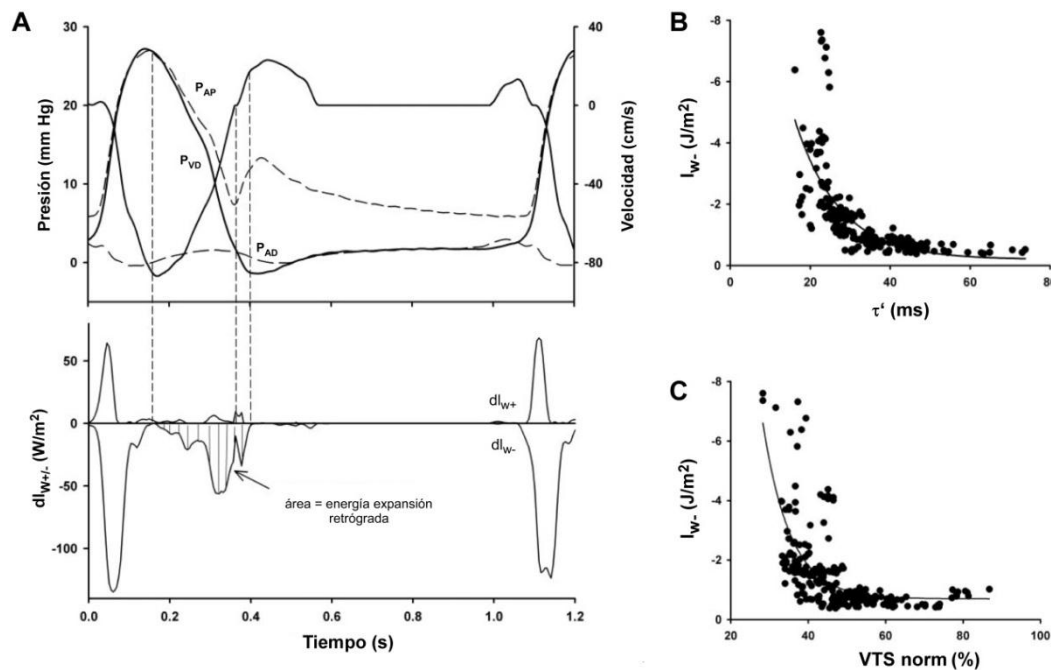


Figura 6.1. Panel A: Análisis de intensidad de ondas (WIA) de un ciclo cardíaco. Panel A (arriba): presión en arterial pulmonar (PAP), ventrículo derecho (PVD), aurícula derecha (PAD) y velocidad Doppler de llenado tricúspide. Panel B (abajo): intensidad de las ondas anterógradas (dI_{w+}) y retrógradas (dI_{w-}). Durante la relajación, la onda retrógrada de expansión (área rayada) se genera en el momento que la PVD empieza a declinar y alcanza su valor más negativo en el momento de la dP/dt_{\min} . El área rayada representa la energía de expansión retrógrada y se compone de la energía que decelera la sangre en la arteria pulmonar durante la eyección y el componente que acelera la sangre en el tracto de entrada al inicio de la diástole (energía de succión). Panel B y C: Constante de relajación (τ) y volumen telesistólico normalizado del VD como determinantes de la energía de la onda de expansión retrógrada (I_{w-}) respectivamente. Modificado de Sun Y. 2006.¹¹⁹

Recientemente, el análisis multidimensional de datos PV en el VI nos ha permitido desacoplar el efecto de las propiedades pasivas en la presión del VI a lo largo de toda la diástole.¹³ De la misma forma, en el presente trabajo demostramos que dicha metodología permite cuantificar el efecto de las fuerzas de retroceso elástico en la despresurización y llenado rápido en el VD intacto demostrando que las fuerzas de retroceso elástico contribuyen al llenado aunque la presión mínima ventricular esté por encima de cero (Figuras 4.7 y 5.1). El mecanismo de retroceso elástico condiciona en condiciones basales aproximadamente una tercera parte del volumen de llenado (Tabla 3) y, en mayor o menor medida, se mantiene durante las maniobras de sobrecarga realizadas.

Otro hallazgo del estudio es que la modulación inotrópica no modifica las propiedades diastólicas intrínsecas que gobiernan el retroceso elástico de tal forma que su contribución al llenado del VD está modulada por la posición relativa del volumen telesistólico con respecto a V_0 (Tabla 2 y Figura 5.2). Durante la infusión de esmolol el componente de succión pasivo al inicio de la diástole disminuyó significativamente

debido al incremento del volumen telesistólico sin que se detectasen cambios en la constante de relajación (Tabla 3).

Clásicamente, el efecto agudo del esmolol sobre el llenado ventricular precoz se ha interpretado en términos de enlentecimiento de la relajación.²³⁴ Sin embargo, existen datos que sugieren que los betabloqueantes son capaces de modificar la contribución de propiedades pasivas ventriculares al inicio de la diástole al disminuir el fenómeno de detorsión como consecuencia del incremento del volumen telesistólico.¹⁶⁶ La descomposición de los componentes activo y pasivo de la presión ventricular derecha al inicio de la diástole nos ha permitido demostrar cómo la disminución del gradiente de llenado durante la infusión de esmolol no es consecuencia de un enlentecimiento de la relajación sino de que la contribución del retroceso elástico disminuye maximizando el componente inercial del gradiente responsable del llenado del VD (Figura 5.1 y Tabla 3).^{174,197}

Por otro lado, como era esperable,^{235,236} durante la estimulación adrenérgica, la relajación se aceleró y acortó τ . Además, pudimos observar que, aunque las propiedades diastólicas del VD que gobiernan la presión de succión por retroceso elástico no se modificaron, el volumen telesistólico se mantuvo por debajo de V_0 . Este mecanismo permitió mantener la contribución del retroceso elástico al llenado del VD durante esta fase (Figura 5.1 y 5.2). Aunque el componente de la presión pasiva al inicio del llenado rápido no fue significativamente más negativo, el número de conjuntos de datos PV con valores de presión mínima subatmosféricos fue mayor (Tabla 1).

La infusión aguda de volumen prolongó τ de forma significativa tal y como se describe en otros trabajos con la misma metodología.¹⁹⁷ Este mismo fenómeno se ha observado en el VI tanto de forma aguda¹³ como subaguda.²³⁷ El aumento agudo de la precarga condicionó un aumento de los parámetros de función sistólica del VD por el mecanismo de *Frank-Starling* (Tabla 1), sin embargo este aumento de la contractilidad no se acompañó de la aceleración de la relajación. Los elevados valores de presión ventricular que se objetivaron al inicio de la diástole durante esta fase parecen enlentecer el proceso de relajación.

En contraposición, el impacto de la estimulación inotrópica sobre la función sistólica sostuvo el volumen telesistólico por debajo de V_0 . Esto mantuvo la contribución de la presión pasiva de succión al llenado rápido (Tabla 3, Figuras 5.1-5.3), sin que se

modificaran los parámetros constitutivos del VD que determinan la relación PV pasiva por debajo de V_0 (S_- y V_d).

La disfunción global del VD que se observó tras la infusión de endotoxina reproduce los efectos observados en procedimientos experimentales similares.^{197,207} La inducción de hipertensión pulmonar aguda mediante la infusión de endotoxina condicionó un incremento brusco de la postcarga, la dilatación del VD y un deterioro marcado del acoplamiento ventrículo-vascular. Así se estableció una situación de fallo ventricular derecho y shock. Inicialmente, aunque las propiedades diastólicas del VD no se vieron alteradas (Tabla 2 y Figura 5.2), el incremento del volumen telesistólico del VD condicionó la abolición del efecto del retroceso elástico como mecanismo favorecedor de llenado del VD y el incremento de la presión en aurícula derecha (Tabla 3 y Figura 5.1). Progresivamente, la endotoxemia y la hipertensión pulmonar secundaria desplazaron la relación PV pasiva hacia la derecha incrementándose el valor de V_0 (Figura 5.2), haciéndose máximo una vez pasados 180 min de la infusión. El desplazamiento de la relación PV pasiva junto al incremento de la constante de retroceso elástico S_- explicó que se mantuviera la contribución de la succión pasiva al gradiente de llenado una vez establecido el fallo ventricular derecho (Figuras 5.1 y 5.3).

Aunque la constante de relajación no se modificó en ninguno de los estadios de la endotoxemia,¹⁹⁷ la progresiva taquicardización condicionó la presencia de relajación residual al final de la diástole (Tabla 2, Figura 5.1). La constante de relajación calculada mediante la aproximación clásica muestra un enlentecimiento de la relajación en todas las fases de la endotoxemia (Tabla 2). Este enlentecimiento también se ha reportado en la literatura tanto en modelos de sobrecarga de presión aguda²³⁸ como crónica.^{8,81} La medida de la τ convencional podría estar capturando el enlentecimiento de la despresurización ventricular secundario a la pérdida de la contribución del retroceso elástico, mientras que el método de optimización es capaz de desacoplar ambos fenómenos. Obsérvese que esta existencia de tensión activa residual al final de la diástole puede tener importantes consecuencias clínicas al causar una elevación de la presión telediastólica en situaciones de disfunción avanzada de VD y taquicardia.

6.2 Mecanismos de llenado del ventrículo derecho

El llenado precoz del VD es un fenómeno complejo resultado de la acción de varias fuerzas simultáneas que interactúan para generar el gradiente de presión de llenado entre la AD y el VD.¹¹⁹ Una vez desacoplados los componentes de la presión diastólica del VD descompusimos el trabajo realizado durante el llenado rápido del VD con el fin de dilucidar la interacción existente entre el trabajo auricular y ambos componentes del trabajo de la cámara ventricular derecha. Bajo este modelo fue posible comprender el papel del trabajo secundario a la relajación ventricular y el trabajo realizado por las propiedades pasivas ventriculares durante el llenado.

El trabajo realizado por la AD es siempre negativo como consecuencia de que el vaciado de la AD siempre favorece el llenado del VD (salvo en los casos en los que la presión de la AD fuese subatmosférica; véase Métodos, sección 4.7.3). Sin embargo, el trabajo ventricular depende del balance entre los componentes activo y pasivo de la presión. La presión ventricular es el resultado de la tensión parietal. Asumiendo que la presión pericárdica es cero, el resultado neto de la tensión de la pared miocárdica se refleja como un vector de tracción en la superficie endocárdica (Figura 6.2). Este vector es la resultante de la tensión derivada de la relajación y de las propiedades pasivas.¹¹¹ Obsérvese que la relajación hace declinar la elastancia de la cámara de forma rápida y el llenado del VD depende de la velocidad en la que el ventrículo se relaja. Esto es así porque cualquier grado de presión activa secundaria a la relajación es siempre positiva y el vector de tensión resultante mira hacia la cavidad ventricular empujando el flujo fuera del ventrículo (Figura 6.2).¹¹¹ Por todo ello, el componente activo de la presión del VD siempre es positivo y el trabajo resultante de la relajación se opone al llenado.

El trabajo ventricular pasivo se opondrá al llenado siempre que el volumen ventricular se encuentre por encima de V_0 . Sin embargo, en el momento que el volumen telesistólico desciende por debajo del valor de V_0 , la componente pasivo del vector de tensión parietal traiciona de la pared ventricular hacia fuera, de tal forma que el componente pasivo de la presión será negativo e intentará tirar del flujo hacia el interior de la cavidad ventricular favoreciendo el llenado. Siempre que el volumen ventricular se encuentre por debajo de V_0 , las fuerzas de retroceso elástico facilitan el llenado del VD y su contribución al llenado no es despreciable en esta situación (Figura 6.2., Panel A). Esto se produce incluso aunque los valores de presión medida no sean negativos. Prueba de

ello es que en condiciones basales los valores del componente pasivo del trabajo son negativos y de la misma magnitud (incluso algo mayor) que el trabajo total resultante. La situación en la que la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado se hace más evidente es cuando el valor absoluto del componente pasivo de la presión es mayor que el componente derivado de la relajación y la presión en el VD alcanza valores subatmosféricos (Figura 6.2., Panel B).

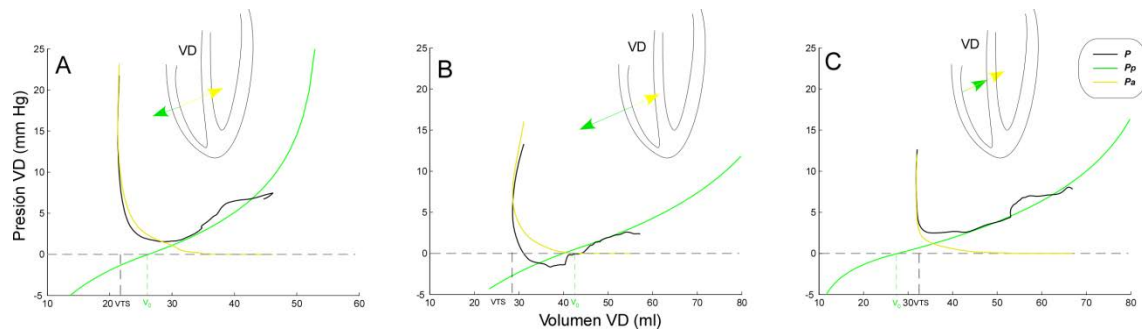


Figura 6.2. Mecanismos de llenado del VD. Descomposición de la presión del VD en distintos escenarios. Se muestra la presión medida (negro) junto a las estimaciones de los componentes activo (amarillo) y pasivo (verde) durante la diástole y un esquema de los componentes del vector de tensión superficial resultante de las fuerzas de relajación (amarillo) y las fuerzas pasivas (verde). Panel A. La contracción del VD por debajo del volumen de equilibrio (V_0) permite que las fuerzas de retroceso elástico contribuyan al llenado rápido, de tal forma que el componente pasivo del vector de tensión superficial tira de la pared. La presión mínima del VD no es subatmosférica ya que este componente no supera en valor absoluto al componente activo. Panel B. En este caso, el componente pasivo de la presión favorece al llenado y es mayor en valor absoluto que el componente de la presión derivado de la relajación por lo que la presión del VD se hace subatmosférica. Así, el vector de tensión superficial resultante de ambos componentes tira de la pared ventricular y succiona la sangre de la aurícula derecha. Panel C. En este caso, el componente pasivo de la presión es positivo ya que el VD no se contrae por debajo V_0 . A pesar de que el VD se esté despresurizando y el VD se está llenando, el vector de tensión superficial resultante en cada instante empuja el flujo fuera de la cavidad.

En ausencia de presión elástica de succión pasiva, es decir, cuando el VD no se contrae por debajo de V_0 , la apertura de la válvula tricúspide se retrasa hasta que la presión activa cae por debajo de la presión auricular. Esto condiciona una prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica y la elevación de la presión de la AD. En esta situación el VD se llena de forma exclusiva por el trabajo realizado por el vaciamiento de la AD ya que los componentes de trabajo derivado de la relajación y de las propiedades pasivas de rigidez son positivos. En este caso, aunque las fuerzas de retroceso elástico no estén presentes, la relajación es capaz de hacer descender la presión a pesar de que se haya iniciado el llenado rápido y el volumen esté aumentando. De esta forma demostramos que una dP/dV negativa no es sinónimo de que las fuerzas de retroceso elástico estén interviniendo en el llenado.

6.3 Relajación

El fenómeno de relajación es fundamental en la generación del gradiente de llenado ya que condiciona la velocidad de la caída de la presión ventricular.^{119,197} Sin embargo, como hemos visto, dicho proceso no explica por sí mismo el hallazgo de valores de presión negativa durante la diástole. Mediante el método de descomposición propuesto hemos podido desacoplar el efecto de la relajación de las propiedades pasivas de tal forma que los resultados obtenidos en términos de la constante de relajación reflejan de forma más robusta cómo se modifica la relajación en las distintas situaciones hemodinámicas agudas realizadas.

La constante de relajación isovolumétrica τ obtenida mediante el método clásico de ajuste exponencial amalgama, en grado variable, el efecto de la relajación y las propiedades pasivas de un modo que no está totalmente aclarado. Los métodos isovolumétricos asumen que el volumen es constante a lo largo de dicho periodo lo que justifica la asíntota de presión. Sin embargo, tras la eyección pulmonar pueden existir pequeños cambios en el volumen del VD durante la caída de la presión que pueden traducirse en cambios significativos en la presión (42% en nuestros datos). La asíntota de los métodos isovolumétricos en latido único no captura la presión pasiva variable durante la caída de la presión al inicio de la diástole. Esta inexactitud induce un error significativo y podría ser responsable en parte de la dependencia de τ de las condiciones de carga demostrada por otros autores.⁸

En relación a la dependencia de la carga, la constante de relajación isovolumétrica ha demostrado ser dependiente del valor de la presión sistólica del VD al ser calculada en latidos consecutivos con precarga variable.⁸ El método de optimización global utiliza todos y cada uno de los datos los datos de PVt del conjunto de datos, de tal forma que incorpora la información relativa al cambio del valor de la presión del VD en el momento del cierre de la válvula pulmonar de cada latido. Ofrece así un único valor de constante tiempo de relajación para todo el conjunto de datos obtenidos durante la intervención sobre la precarga.

La incapacidad de los métodos convencionales de desacoplar el efecto de las propiedades pasivas hace que la prolongación de la constante de relajación isovolumétrica pueda traducir no sólo el enlentecimiento de la relajación sino también capturar la pérdida de la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado. Este fenómeno puede

explicar el hecho de que la disminución del gradiente del llenado que se objetiva tras la sobrecarga de presión inicial inducida por la endotoxina no sea consecuencia de la alteración de la relajación como detecta la constante de relajación isovolumétrica sino de la pérdida de la contribución del retroceso elástico al llenado (Tabla 3, Figura 5.1).

El método de ajuste logístico para el cálculo de la constante de relajación se ha propuesto como método para solucionar la dependencia de la carga de la constante de relajación calculada a partir del ajuste exponencial de la curva presión-tiempo durante la fase de relajación isovolumétrica (ver Introducción Sección 1.4.1).²³⁹ Aunque dicha metodología ha mostrado ser menos dependiente de la carga y proporcionar un mejor ajuste de la caída de presión ventricular izquierda, incluso en ventrículos izquierdos disfuncionantes, nunca ha sido aplicado al VD. En nuestro modelo, los valores de la constante de relajación obtenidos con la formulación logística convencional fueron más bajos pero su comportamiento con las intervenciones fue similar (Tabla 2).

Utilizando de forma alternativa la formulación logística para estimar el componente activo de la presión con el método de optimización integral valoramos si nuestra estimación de la curva PV pasiva del VD dependía del modelo de relajación utilizado. De esta forma demostramos que la contribución de las propiedades pasivas al llenado del VD estimada mediante el método de optimización propuesto no se modifica al incorporar la formulación logística en el término de presión activo (Tabla 6). Este hallazgo demuestra que la estimación del componente pasivo de la presión al inicio de la diástole obtenido por el método de optimización es relativamente insensible al modelo de relajación utilizado.

Mediante el método isovolumétrico convencional se ha documentado un enlentecimiento de la relajación tanto en modelos experimentales de sobrecarga crónica de presión del VD así como en pacientes con hipertensión pulmonar.^{8,81,240} Aunque en estos escenarios es posible que la prolongación de τ se deba en parte a la pérdida de la presión de succión pasiva durante el llenado, no es posible extrapolar esta conclusión de forma directa ya que existen otros factores que pueden por sí mismos alterar la relajación o modificar el comportamiento elástico y/o la relajación del VD de forma crónica. Aspectos como el aumento de la masa del VD, el aumento de la cantidad de colágeno, las modificaciones post-transcripcionales en la titina, las alteraciones en los mecanismos de aclaramiento de calcio o los cambios conformacionales del VD pueden afectar a estas propiedades.^{82,127}

6.4 ¿Es diferente el fenómeno de succión en el VD que en el VI?

Aunque inicialmente se postuló que la capacidad del succión de la cámara ventricular izquierda podía ser mayor que la del VD,¹⁵⁹ el hecho de que con más frecuencia los valores de presión mínima ventricular en el VD sean negativos^{118,241} hace pensar que la contribución del fenómeno de succión pasivo al llenado de la cámara ventricular derecha no sólo no es despreciable, si no que puede ser mayor que en el VI.^{14,158,165}

Esta hipótesis puede analizarse comparando los resultados expuestos en este trabajo con los obtenidos por nuestro grupo en el VI. El análisis de datos PV de la cámara ventricular izquierda con el método integral muestra valores de V_0 significativamente menores así como valores de la constante de retroceso elástico y de dP/dV en V_0 más bajos.¹³ El hecho de que en el VD V_0 tome valores mayores hace que la relación de los volúmenes operativos con respecto a V_0 sea también distinta. En el VI en condiciones fisiológicas la diferencia entre V_0 y VTS es alrededor del 10% del valor absoluto de V_0 ; como observamos en el presente trabajo, en el VD esta relación alcanzó valores del 30%. Este fenómeno, asociado a que el VD es más rígido en este rango de volúmenes, hace pensar que el VD está optimizado para potenciar el papel de las fuerzas de retroceso elástico en el llenado y así facilitar su trabajo como bomba de succión. En cambio, el VI parece estar optimizado para maximizar el vaciado del ventrículo y la eyección.

El espesor de la pared ventricular es el mayor determinante de las propiedades pasivas de la cámara. Por tanto, observar valores elevados de la constante de retroceso elástico [$S_{-VD} = 8$ (6 a 10) mm Hg/ml] así como de los valores de rigidez (dP/dV) en V_0 [dP/dV en $V_{0VD} = 0.29$ (0.22 a 0.35)] con respecto a los obtenidos en el VI [$S_{-VI} = 4$ (2 a 6) mm Hg/ml y dP/dV en $V_{0VI} = 0.21$ (0.17 a 0.26)] parecen paradójicos. Datos de nuestro grupo sugieren que la contribución relativa de la matriz extracelular al comportamiento pasivo del VD es mayor (Figura 1.8).¹³⁴ El hecho de que en corazones decelularizados la rigidez de ambas cámaras sea similar y que la masa del VD sea menor sugiere que la rigidez intrínseca de la matriz del VD pueda ser mayor que la del VI. Este hallazgo puede condicionar que el fenómeno de retroceso elástico sea más evidente en el VD.¹³³

Nuestro trabajo demuestra que la rigidez ventricular y el retroceso elástico están relacionados estrechamente y este fenómeno responde probablemente a las características constitutivas del miocardio. La modulación de la expresión de las isoformas de la titina así como los cambios post-transcripcionales a nivel del segmento extensible de esta molécula modulan tanto la rigidez como el fenómeno de retroceso elástico del miocardio.^{125,163} Así, los corazones de mamíferos pequeños expresan formas de titina más rígidas que maximizan la contribución del retroceso elástico a un llenado ventricular limitado por la elevada frecuencia cardíaca.

El remodelado que sufre en VD en situaciones patológicas puede estar encaminado de la misma forma a optimizar la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado ventricular derecho. En este sentido, se ha constatado que el VD en pacientes con hipertensión pulmonar es capaz de mantener su capacidad de crear presión negativa.¹¹⁸ Estudios histológicos recientes de biopsias endomiocárdicas ponen de manifiesto que existe un incremento del contenido de colágeno y una serie de cambios postranscripcionales sarcoméricos que confieren al VD una mayor rigidez en este contexto.^{82,127} Ambas observaciones sugieren que el incremento de la rigidez ventricular derecha podría ser un mecanismo que permite optimizar el llenado en una situación de postcarga elevada. La aplicación del método integral de análisis de datos PV obtenidos en este grupo de pacientes dilucidará el impacto de los cambios de la rigidez del miocardio en el llenado del VD.

6.5 Interdependencia, geometría del septo y retroceso elástico

El septo interventricular tiene un papel fundamental en el fenómeno de interdependencia ventricular.⁹⁵ El estudio de la geometría del septo, tanto a nivel experimental como en distintos escenarios clínicos a partir de imágenes de ecocardiografía 2D ha tenido como objetivo establecer parámetros simplificados de curvatura como predictores de enfermedad.^{98,100,242} Como hemos visto, aquellas situaciones que conllevan una sobrecarga de presión del VD condicionan un desplazamiento del septo hacia el VI como consecuencia de la disminución del gradiente transeptal.^{96,101,103,105,178} Aunque este fenómeno se ha constatado mediante el análisis

bidimensional de la curvatura del septo, esta metodología tiene importantes limitaciones ya que no captura cambios globales en la geometría. El análisis de curvatura a partir de imágenes tridimensionales permite obtener el valor de las curvaturas principales en cada punto, parámetros que permiten valorar la morfología de una superficie de forma independiente a la localización y la orientación de la imagen.

Llamativamente, a pesar del avance tecnológico, en la actualidad existen pocos datos existen acerca de la morfología tridimensional del septo en términos de curvatura.^{107,109,243} En el estudio que presentamos, describimos por primera vez un análisis de la curvatura instantáneo del septo interventricular basado en el post-procesado de imágenes ecocardiográficas 3D del VD.

El análisis de curvatura septal a partir de imágenes ecocardiográficas 3D del VI se ha empleado para valorar el remodelado del VI de un grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada frente a un grupo control y la correlación existente entre los parámetros de curvatura y la función sistólica del VI medida en términos de fracción de eyección.¹⁰⁷ El análisis de curvatura realizado por estos autores es similar al planteado en nuestro trabajo de tal forma que calculan las curvaturas principales de cada vértice de la malla del VI extraída mediante un algoritmo comercial aplicado a imágenes de ecocardiografía 3D. Así, describen una pérdida de curvatura septal durante la sístole en el grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada que traduce el abombamiento del septo hacia el VD y que correlaciona con la FEVI.¹⁰⁷ En este sentido existen varios trabajos realizados a partir de imágenes de RM que caracterizan la superficie endocárdica septal del VI.^{108,109,243} Es importante, considerar que la reconstrucción de la imagen a partir de cortes adquiridos en latidos consecutivos y la interpolación espacial necesaria entre los cortes pueden interferir en la exactitud de los parámetros de curvatura obtenidos.

En cuanto a los resultados obtenidos en nuestro análisis de curvatura septal llaman la atención los valores de curvatura global del septo en condiciones basales. Los valores de *SI* próximos a cero indican que la superficie adopta en condiciones basales forma de silla de montar. Cuando consideramos únicamente el segmento medio del septo los valores de *SI* son más positivos, de tal forma que la curvatura de los segmentos basal y apical están determinando de forma significativa los valores globales. Aunque pueda existir cierto grado de error en la segmentación, hemos de tener en cuenta que el análisis de curvatura del septo como superficie incluye todos los planos que cruzan a su través y que la concavidad hacia el VI es máxima en el plano transversal al VI.¹⁰⁹

Por otro lado, el comportamiento de los parámetros de curvatura con las intervenciones fue el esperado. En las fases avanzadas de la endotoxemia el septo se abombó hacia el VI y los valores del SI se hicieron más negativos como consecuencia de la caída del gradiente de presión transeptal entre el VI y el VD. El hecho de que la correlación de los parámetros de curvatura con el gradiente transeptal instantáneo sea moderado puede traducir que el comportamiento del septo ante cambios en el gradiente transeptal no es uniforme (“*waving dynamics*”).¹⁰⁵ Este fenómeno puede justificar que la correlación entre el gradiente transeptal instantáneo y los parámetros de curvatura del septo, cuando se considera de forma global, sea de menor magnitud que la descrita previamente a partir del radio de curvatura obtenido en el plano transversal.⁹⁶

La combinación del análisis de datos PV con la adquisición simultánea de imágenes ecocardiográficas 3D del VD nos ha permitido sincronizar los parámetros de curvatura con los distintos eventos de la diástole del VD. Aunque existen datos acerca del impacto de la geometría septal en el llenado del VI, el efecto sobre la función diastólica del VD de los cambios geométricos septales no ha sido bien caracterizado.²⁴⁴ Al ser capaces de desacoplar la relajación de las propiedades pasivas del VD hemos podido demostrar cómo la rigidez operativa del VD está modulada por la curvatura septal. Así, mostramos como V_0 y S_- dependen del grado de curvatura septal y a su vez la curvatura está modulada por el gradiente interventricular. Estos hallazgos sugieren, por un lado, que la relación PV pasiva no está determinada únicamente por las propiedades mecánicas del miocardio ventricular derecho sino también por su geometría; y, por otro, un mecanismo de interdependencia ventricular no descrito previamente. Este mecanismo permite al VD mantener la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado de forma independiente al aumento de presión en la AD. De esta forma, el incremento de V_0 objetivado en las fases finales de la endotoxemia permitió al VD recuperar la contribución del retroceso elástico al llenado ventricular.

6.6 Implicaciones clínicas

Una adecuada caracterización de la función del VD es esencial para guiar el manejo clínico de pacientes con sobrecarga aguda o crónica del VD.^{46,245} Aunque en los últimos años la investigación clínica sobre el impacto pronóstico de la función VD se ha focalizado en su función sistólica, existen múltiples datos que sugieren que la disfunción

diastólica condiciona en gran parte los síntomas y la evolución de múltiples patologías cardiovasculares tal y como hemos visto anteriormente.^{27,34,49,50,69}

La elevación de la PAD constituye la consecuencia final de la alteración de la función diastólica del VD. Es, además, un parámetro fácilmente medible en la práctica clínica, incluso estimable mediante ecocardiografía.²⁶ Sin embargo, no se conocen bien los mecanismos por los que se produce esta elevación de la PAD. En el presente estudio demostramos cómo los factores mecánicos en la cámara ventricular derecha modulan la PAD. Los cambios en las propiedades mecánicas fundamentales pueden ser relevantes no sólo en situaciones agudas, sino también tener relevancia en pacientes con sobrecarga crónica del VD.

En pacientes con hipertensión pulmonar crónica de cualquier etiología, la elevación de la PAD, en presencia de fallo ventricular derecho establecido, traduce en parte la incapacidad del VD para llenarse y mantener un adecuado gasto cardíaco en una situación de gran elevación de la postcarga. La presencia de disfunción diastólica del VD se relaciona con la presencia de parámetros clínicos de severidad y es muy sensible a maniobras que alivian la postcarga.^{240,246} La capacidad del VD de crear presión negativa durante la diástole parece estar preservada en pacientes con hipertensión pulmonar hasta el momento que los valores de presión en la aurícula derecha se elevan y se desarrollan signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha.¹¹⁸ Como muestran nuestros resultados, el hecho de que VD no alcance valores de presión mínima subatmosféricos o existan valores elevados de presión en AD no excluye que exista contribución de las propiedades pasivas al llenado precoz pero, sin embargo, demostramos como la pérdida de la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado del VD condiciona el aumento de la PAD y puede ser un mecanismo posiblemente alterado en este contexto.

Clásicamente, los mecanismos que se han relacionado con la disfunción diastólica en pacientes con hipertensión pulmonar son la hipertrofia ventricular, el enlentecimiento de la relajación, cambios estructurales en el VD que condicionan un aumento de la rigidez y mecanismos de interdependencia ventricular.^{8,82} La posibilidad de desacoplar las propiedades diastólicas activas y pasivas junto a la información geométrica extraíble a partir de imágenes de ecocardiografía 3D ayudará a dilucidar los mecanismos que condicionan la disfunción diastólica del VD en este contexto.

En los últimos años se ha prestado atención a cómo la elevación de las resistencias vasculares pulmonares altera la sincronía contráctil entre ambos ventrículos y cómo esta asincronía se traduce en cambios en el comportamiento del septo y en su curvatura.^{97,180,244} La prolongación de la contracción y el retraso en el inicio de la relajación del VD condiciona una alteración en la función contráctil biventricular y la alteración en la función diastólica del VI que perpetúan el daño secundario a la sobrecarga de presión del VD de tal forma que se ha sugerido la posibilidad de estimulación uni o biventricular como medida terapéutica en los pacientes con hipertensión pulmonar.²⁴⁷ En este sentido, nuestros resultados demuestran que la interdependencia diastólica es un fenómeno bidireccional de tal forma que la conformación septal no sólo determina el llenado del VI sino que modula la contribución de las propiedades pasivas al llenado del VD.

En el ámbito de la insuficiencia cardíaca de etiología izquierda la función diastólica del VD constituye un predictor pronóstico relevante.^{49,50} Aunque la disfunción diastólica del VD en este escenario puede plasmar la presencia de hipertensión pulmonar del tipo II y ser dependiente de la severidad de la patología izquierda existen mecanismos que pueden afectar de forma intrínseca a las propiedades diastólicas del VD. Por un lado, el incremento de la fibrosis que se ha constatado en el VD de corazones con miocardiopatía dilatada isquémica puede afectar a las propiedades pasivas de la cámara;²⁴⁸ por otro lado, el incremento en el volumen circulante puede condicionar el desplazamiento del rango operativo de volúmenes en los que trabaja el VD, aumentar la contribución relativa del componente auricular al llenado, y poner de manifiesto mecanismos de interdependencia ventricular por el efecto constrictivo del pericardio. Finalmente la propia dilatación del VI altera la orientación de las fibras musculares del septo interventricular lo que puede condicionar las propiedades pasivas del VD de ambas cámaras ventriculares.¹⁸¹

En el presente trabajo describimos un nuevo mecanismo de interdependencia durante el inicio de la diástole. Demostramos cómo el fenómeno de interdependencia interventricular modifica las propiedades pasivas que actúan al inicio de la diástole, de tal forma que la dilatación ventricular izquierda podría condicionar la disminución del V_0 de la cámara ventricular derecha disminuyendo así la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado del VD. Este mecanismo explicaría la presencia de

disfunción diastólica del VD que se ha constatado tras inducir isquemia transitoria de territorios izquierdos así como en pacientes con miocardiopatía dilatada.^{49,177}

Como hemos visto, la función ventricular derecha es uno de los predictores pronósticos más potentes en la mayoría de las cardiopatías congénitas.^{59,60} En las cardiopatías con fisiología univentricular, la evolución a largo plazo de la cirugía de Fontan ha demostrado que, a pesar de ser capaz de mantener la perfusión pulmonar en ausencia de VD,²³ la función de succión del VD no es prescindible.^{70,73} En estos pacientes la única alternativa terapéutica es el trasplante cardíaco, opción con una elevada mortalidad en este escenario. Esto ha llevado a buscar nuevas alternativas terapéuticas mecánicas que suplan la función tanto eyectiva como de succión del VD.⁷³ Nuestros hallazgos enfatizan cómo el VD optimiza su funcionamiento para favorecer el fenómeno de succión en diferentes condiciones agudas de sobrecarga.

En los pacientes con TF la valoración de la función ventricular derecha es fundamental tanto en la fase previa a la corrección de la obstrucción infundibular como para la valoración de la insuficiencia pulmonar residual tras la cirugía. En estos pacientes, la presencia de hipertrofia ventricular derecha condiciona ventrículos derechos más rígidos.⁶⁹ Dicho aumento de la rigidez del VD correlaciona con una evolución postoperatoria más tórpida tras la corrección de la obstrucción infundibular.⁶⁷ Sin embargo, paradójicamente, aquellos pacientes con ventrículos derechos más rígidos han demostrado una mejor evolución a largo plazo y una mayor capacidad de ejercicio.⁶⁸ Esta observación junto con los datos aportados por nuestro estudio puede cuestionar la modulación de los mecanismos de rigidez como diana terapéutica en el tratamiento del fallo ventricular derecho aislado.^{249,250}

Actualmente el tratamiento farmacológico del fallo ventricular derecho aislado es controvertido. Las estrategias actuales de tratamiento incluyen el tratamiento específico de la causa, la optimización de la precarga y la utilización de vasodilatadores pulmonares cuando subyace hipertensión pulmonar fundamentalmente del grupo I.^{46,245} Los fármacos aprobados para el tratamiento de la disfunción ventricular izquierda han demostrado beneficios en la función del ventrículo derecho a través de los mecanismos de interdependencia ventricular. Sin embargo, su uso en el fallo ventricular derecho no ha demostrado mejorar la evolución de estos pacientes.^{88,251,252} Aunque uno de los objetivos propuestos para el desarrollo de fármacos en insuficiencia cardíaca izquierda es la modulación de la fibrosis intersticial y con ello de la rigidez ventricular, la modulación de

la rigidez del VD en condiciones de sobrecarga ventricular derecha puede no ser beneficiosa. En este sentido, nuestro estudio apoya que la disminución de la rigidez global de la cámara ventricular derecha podría tener efectos perjudiciales en la función diastólica del VD al modificar el retroceso elástico. La correlación existente entre las dos constantes que definen la relación PV pasiva (S_- y S_+) sugiere que el comportamiento mecánico del VD en compresión y expansión están estrechamente relacionados. La disminución de la rigidez de la cámara ventricular derecha puede conllevar la pérdida de la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado. Así, una adecuada caracterización del efecto mecánico de las intervenciones farmacológicas en ambos ventrículos es fundamental para el desarrollo de fármacos específicos para el fallo ventricular derecho aislado.

La capacidad del VD de llenarse durante la diástole para eyectar el gasto cardíaco necesario al árbol vascular pulmonar es fundamental para mantener una adecuada respuesta al ejercicio. La pérdida de la capacidad del VD para adaptar el gasto cardíaco durante el esfuerzo ha demostrado recientemente ser un factor pronóstico en los pacientes con hipertensión pulmonar establecida.²⁵³ De la misma forma, la presencia de disfunción diastólica del VD en términos de prolongación de la constante de relajación isovolumétrica se ha constatado en pacientes con enfermedad tromboembólica crónica sintomática sin evidencia de hipertensión pulmonar en reposo. La maladaptación del llenado del VD junto con la disminución de la complianza pulmonar pueden contribuir a la disnea de estos pacientes.⁸¹

En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal, la presencia de remodelado ventricular derecho y de datos de disfunción diastólica del VD son hallazgos frecuentes, muchas veces desproporcionados al grado de hipertensión pulmonar.²⁵⁴ Esta afectación del VD se ha relacionado con un peor estado sintomático y ha demostrado ser un predictor pronóstico en este grupo de pacientes.²⁵⁵

Tanto en los pacientes con enfermedad tromboembólica crónica como en los pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI normal, la incapacidad del VD de adaptar el llenado durante el ejercicio, de forma independiente al grado de hipertensión pulmonar asociada, parece ser un mecanismo fisiopatológico que contribuye a la intolerancia al ejercicio. Una adecuada caracterización de la contribución relativa de la relajación y las propiedades pasivas al llenado del VD son fundamentales para explicar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Nuestro trabajo demuestra la posibilidad de desacoplar estas

propiedades a partir del análisis de datos PV del VD y pone de manifiesto la importancia de la contribución del comportamiento elástico del VD al llenado del VD en situaciones de sobrecarga hemodinámica aguda. La extrapolación de esta metodología al análisis de datos de presión y volumen simultáneo obtenido de forma no invasiva contribuirá a determinar con exactitud los mecanismos implicados en la respuesta al ejercicio en estas situaciones.

6.7 Limitaciones

La principal limitación de los resultados del presente trabajo es que están basados en un modelo de intervención aguda sobre las condiciones de carga del VD. Aunque dicho modelo engloba intervenciones con gran efecto sobre la función diastólica del VD, la extrapolación de nuestros resultados a condiciones crónicas sólo puede ser especulativa. No obstante, nuestro modelo nos ha permitido demostrar la aplicabilidad del método de optimización integral al análisis de datos PV del VD. Así, hemos podido caracterizar la contribución de las principales propiedades diastólicas del VD al llenado y valorar sus mecanismos de modulación aguda sin la intervención de mecanismos de compensación crónicos.

Aunque, el modelo de infusión de endotoxina es también un modelo experimental de sepsis, es importante enfatizar que el efecto fundamental de la endotoxina administrada en forma de bolo tanto en modelos ovinos como porcinos es un aumento agudo y desproporcionado de la presión arterial pulmonar. El fallo ventricular derecho es, por tanto, secundario a aumento agudo de la postcarga y no a una respuesta inflamatoria sistémica como en los modelos murinos. Esta particular respuesta se debe a la mayor concentración de macrófagos en la vasculatura pulmonar en los animales grandes.^{214,215}

Aunque una adecuada valoración de la interdependencia ventricular durante la diástole en condiciones de sobrecarga hemodinámica aguda requiere la adquisición de los valores de presión intrapericárdica simultáneos, la obtención de estos valores en un procedimiento experimental a tórax cerrado es extremadamente compleja. Sin embargo, aunque el efecto constrictivo del pericardio puede explicar el incremento de la constante de rigidez (S_+) que se objetiva tras la sobrecarga aguda de volumen, es poco probable que

la presión intrapericárdica afecte a la caracterización de la contribución del retroceso elástico del VD al inicio de la diástole.

La conductancia combinada con manometría de alta fidelidad es actualmente el único método que proporciona medidas de volumen ventricular de forma simultánea a la adquisición de valores de presión intraventricular durante maniobras de manipulación de las condiciones de carga.^{5,6,81} Su naturaleza invasiva, desafortunadamente, limita su aplicabilidad. El volumen del VD obtenido por conductancia puede estar infraestimado cuando la vía elegida para la colocación del catéter es a través del tracto de entrada del VD (ver Introducción, Sección 1.5.2). Sin embargo, la calibración de la señal de conductancia con los volúmenes obtenidos mediante ecocardiografía 3D proporciona una señal volumen más exacta que la obtenida a partir de la infusión de suero salino hipertónico.

Mediante la aplicación de un algoritmo de optimización multidimensional al análisis de datos PV del VD hemos hecho posible por primera vez el ajuste integral de los datos PV-tiempo durante el llenado del VD. Este método permite desacoplar el fenómeno de relajación del efecto de las propiedades pasivas del VD y cuantificar la contribución de estos dos componentes al llenado del VD en términos de trabajo. A pesar de que se trata del modelo más completo descrito hasta el momento para caracterizar la diástole del VD, el llenado del VD es un proceso muy complejo en el que los fenómenos de vorticidad, la viscoelasticidad miocárdica o la deformación por torsión pueden estar teniendo también un papel relevante en el llenado del VD. Al igual que en el VI, se han descrito fenómenos de dinámica de fluidos en el interior del VD durante la diástole.^{173,174} Y estos fenómenos de vorticidad han demostrado tener un papel facilitador del llenado en el VI.¹⁷¹ De la misma forma, el fenómeno de vorticidad durante la diástole podría estar comportándose como un mecanismo facilitador del llenado y modificarse con los cambios geométricos del VD.¹⁷²

Despreciar el llenado auricular durante la diástole para la descomposición del trabajo diastólico durante la fase de llenado rápido puede ser una fuente de error, ya que el 30% del llenado de las aurículas ocurre en esta fase.²⁵⁶ Sin embargo, es una limitación necesaria para hacer posible el modelado matemático sin recurrir a modelos mucho más complejos basados en ecuaciones diferenciales.

Las maniobras de manipulación de la precarga son maniobras invasivas que, aunque aplicables a la investigación clínica, tienen grandes limitaciones. Por ello es obligado determinar el funcionamiento del algoritmo de análisis propuesto en latido único y comprobar su aplicabilidad con señales de volumen no-invasivas. A partir de los datos obtenidos en nuestro modelo experimental será posible validar el algoritmo en esta situación y trasladar la metodología propuesta a la determinación de la función diastólica del VD en la práctica clínica.

La demostración de que cambios agudos en la conformación del septo determinan las propiedades diastólicas intrínsecas del VD es uno de los resultados más relevantes del presente trabajo. No obstante la cuantificación exacta de la curvatura endocárdica depende de varios factores que determinan la adecuada identificación del contorno endocárdico. Aunque la resolución espacial de la ecocardiografía 3D es buena, la resolución espacial de la malla extraída a partir de las imágenes de ecocardiografía 3D depende de la densidad de vértices ya que el cálculo de las curvaturas principales en cada punto depende de la información de los vértices vecinos.¹⁰⁸ La adquisición de la imagen ecocardiográfica 3D del VD mediante múltiples latidos limita la resolución temporal de tal forma que la interpolación del volumen a lo largo del ciclo cardíaco puede introducir error en la cuantificación de los valores de curvatura en puntos temporales determinados. Finalmente, pequeños artefactos en el seguimiento del contorno de la superficie o en la segmentación así como la inclusión del tracto de salida del VD en el análisis pueden estar condicionando en parte los resultados.

7. CONCLUSIONES

- La aplicación de técnicas modernas de análisis numérico al estudio de la fisiología de la diástole del VD hace posible cuantificar el papel de las propiedades diastólicas principales en el llenado del VD, puesto que permite desacoplar el fenómeno activo de relajación de las propiedades pasivas ventriculares.
- La metodología propuesta es más exacta que los métodos de análisis de datos PV convencionales, menos dependiente de las condiciones de carga, permite detectar presión activa residual al final de la diástole y, por primera vez, cuantificar la presión pasiva de succión al inicio de la diástole en el VD intacto.
- El retroceso elástico constituye el mecanismo fundamental de succión del VD. Este fenómeno confiere al VD la capacidad de utilizar energía almacenada durante la sístole facilitando el llenado del VD tanto en condiciones normales como en situaciones de sobrecarga hemodinámica aguda. La contribución del retroceso elástico al llenado del VD es mayor que en el VI.
- El VD modula la contribución al llenado de las propiedades diastólicas mecánicas pasivas mediante cambios en los volúmenes operativos. El incremento en el volumen telesistólico con respecto al volumen de equilibrio condiciona el descenso de la contribución del retroceso elástico al llenado durante la infusión de esmolol y tras el aumento de agudo de la postcarga secundario a la endotoxina. El incremento del volumen de equilibrio y el desplazamiento de la curva PV pasiva hacia la derecha permite mantener la contribución del retroceso elástico al llenado una vez establecido el fallo de VD secundario a sobrecarga aguda de presión.
- Existe relajación residual al final de la diástole del VD durante la sobrecarga aguda de volumen y presión. Tanto un enlentecimiento en el proceso de relajación

(sobrecarga de volumen) como la relación entre la velocidad de relajación y el tiempo de llenado (sobrecarga de presión) causan la presencia de presión activa residual al final de la diástole.

- La descomposición de la presión diastólica ventricular en sus componentes activo y pasivo permite cuantificar el trabajo de llenado del VD y analizar la interacción entre el trabajo realizado por la aurícula derecha y el realizado por el VD.
- Este análisis demuestra que en condiciones basales, la contribución relativa de las fuerzas de retroceso elástico al llenado rápido del VD en términos de trabajo es, al menos, del mismo orden de magnitud que la generada por el vaciado de la aurícula derecha.
- La contribución de las propiedades pasivas al llenado del VD está modulada por la curvatura del septo interventricular. El fenómeno de interdependencia ventricular directa modula la curvatura septal adaptando la contribución de las fuerzas de retroceso elástico al llenado del VD. Este mecanismo de interdependencia ventricular durante la diástole no había sido descrito con anterioridad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. F Haddad, R Doyle, DJ Murphy, SA Hunt. Right ventricular function in cardiovascular disease, part ii: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117:1717-1731
2. NF Voelkel, RA Quaife, LA Leinwand, RJ Barst, MD McGoon, DR Meldrum, J Dupuis, CS Long, LJ Rubin, FW Smart, YJ Suzuki, M Gladwin, EM Denholm, DB Gail. Right ventricular function and failure: Report of a national heart, lung, and blood institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation*. 2006;114:1883-1891
3. A Pasipoularides. Right and left ventricular diastolic pressure-volume relations: A comprehensive review. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:239-252
4. AM Katz, MR Zile. New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1922-1925
5. MH Danton, GF Greil, JG Byrne, M Hsin, L Cohn, SE Maier. Right ventricular volume measurement by conductance catheter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H1774-1785
6. WhitePa, AN Redington. Right ventricular volume measurement: Can conductance do it better? *Physiol Meas*. 2000;21:R23-41
7. LJ Dell'Italia, WP Santamore. Can indices of left ventricular function be applied to the right ventricle? *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40:309-324
8. BP Leeuwenburgh, P Steendijk, WA Helbing, J Baan. Indexes of diastolic rv function: Load dependence and changes after chronic rv pressure overload in lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H1350-1358
9. AD Pasipoularides, M Shu, A Shah, DD Glower. Right ventricular diastolic relaxation in conscious dog models of pressure overload, volume overload, and ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:964-972
10. D Burkhoff, I Mirsky, H Suga. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: A guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H501-512
11. LJ Dell'Italia. Anatomy and physiology of the right ventricle. *Cardiol Clin*. 2012;30:167-187

12. F Haddad, SA Hunt, DN Rosenthal, DJ Murphy. Right ventricular function in cardiovascular disease, part i: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-1448
13. J Bermejo, R Yotti, C Perez del Villar, JC del Alamo, D Rodriguez-Perez, P Martinez-Legazpi, Y Benito, JC Antoranz, MM Desco, A Gonzalez-Mansilla, A Barrio, J Elizaga, F Fernandez-Aviles. Diastolic chamber properties of the left ventricle assessed by global fitting of pressure-volume data: Improving the gold standard of diastolic function. *J Appl Physiol (1985)*. 2013;115:556-568
14. HN Sabbah, PD Stein. Negative diastolic pressure in the intact canine right ventricle. Evidence of diastolic suction. *Circ Res*. 1981;49:108-113
15. TF Robinson, SM Factor, EH Sonnenblick. The heart as a suction pump. *Sci Am*. 1986;254:84-91
16. QB Zhang, JP Sun, RF Gao, AP Lee, YL Feng, XR Liu, W Sheng, F Liu, XS Yang, F Fang, CM Yu. Feasibility of single-beat full-volume capture real-time three-dimensional echocardiography for quantification of right ventricular volume: Validation by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2013;168:3991-3995
17. W Harvey. Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus. 1628
18. SG Schultz. William harvey and the circulation of the blood: The birth of a scientific revolution and modern physiology. *News Physiol Sci*. 2002;17:175-180
19. JB West. Ibn al-nafis, the pulmonary circulation, and the islamic golden age. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105:1877-1880
20. CR Greyson. The right ventricle and pulmonary circulation: Basic concepts. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:81-95
21. A Kagan. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation*. 1952;5:816-823
22. F Fontan, E Baudet. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240-248
23. MR de Leval. The fontan circulation: A challenge to william harvey? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:202-208
24. JA Goldstein, GJ Vlahakes, ED Verrier, NB Schiller, JV Tyberg, TA Ports, WW Parmley, K Chatterjee. The role of right ventricular systolic dysfunction and elevated intrapericardial pressure in the genesis of low output in experimental right ventricular infarction. *Circulation*. 1982;65:513-522
25. F Haddad, P Couture, C Tousignant, AY Denault. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: Ii. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg*. 2009;108:422-433
26. LG Rudski, WW Lai, J Afilalo, L Hua, MD Handschumacher, K Chandrasekaran, SD Solomon, EK Louie, NB Schiller. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the american society of echocardiography endorsed by the european association of echocardiography, a registered branch of the european society of cardiology, and the canadian society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713
27. WA AlJaroudi, JD Thomas, LL Rodriguez, WA Jaber. Prognostic value of diastolic dysfunction: State of the art review. *Cardiol Rev*. 2014;22:79-90

28. A Saunders. Coronary thrombosis with complete heart-block and relative ventricular tachycardia: A case report. *Am Heart J*. 1930;6:820-823
29. RA O'Rourke, LJ Dell'Italia. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:6-47
30. J Lopez-Sendon, I Coma-Canella, C Gamallo. Sensitivity and specificity of hemodynamic criteria in the diagnosis of acute right ventricular infarction. *Circulation*. 1981;64:515-525
31. I Coma-Canella, J Lopez-Sendon. Ventricular compliance in ischemic right ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1980;45:555-551
32. Y Goto, J Yamamoto, M Saito, K Haze, T Sumiyoshi, K Fukami, K Hiramori. Effects of right ventricular ischemia on left ventricular geometry and the end-diastolic pressure-volume relationship in the dog. *Circulation*. 1985;72:1104-1114
33. SR Mehta, JW Eikelboom, MK Natarajan, R Diaz, C Yi, RJ Gibbons, S Yusuf. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:37-43
34. S Konstantinides. Pulmonary embolism: Impact of right ventricular dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:496-501
35. G Meyer, E Vicaut, T Danays, G Agnelli, C Becattini, J Beyer-Westendorf, E Bluhmki, H Bouvaist, B Brenner, F Couturaud, C Dellas, K Empen, A Franca, N Galie, A Geibel, SZ Goldhaber, D Jimenez, M Kozak, C Kupatt, N Kucher, IM Lang, M Lankeit, N Meneveau, G Pacouret, M Palazzini, A Petris, P Pruszczyk, M Rugolotto, A Salvi, S Schellong, M Sebbane, B Sobkowicz, BS Stefanovic, H Thiele, A Torbicki, F Verschuren, SV Konstantinides. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-1411
36. RJ Trof, I Danad, AJ Groeneveld. Global end-diastolic volume increases to maintain fluid responsiveness in sepsis-induced systolic dysfunction. *BMC Anesthesiol*. 2013;13:12
37. JN Pulido, B Afessa, M Masaki, T Yuasa, S Gillespie, V Herasevich, DR Brown, JK Oh. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:620-628
38. A Harmankaya, H Akilli, M Gul, NB Akilli, M Ergin, A Aribas, B Cander. Assessment of right ventricular functions in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock and its prognostic importance: A tissue doppler study. *J Crit Care*. 2013
39. CM Chan, JR Klinger. The right ventricle in sepsis. *Clin Chest Med*. 2008;29:661-676, ix
40. SL Zanotti Cavazzoni, M Guglielmi, JE Parrillo, T Walker, RP Dellinger, SM Hollenberg. Ventricular dilation is associated with improved cardiovascular performance and survival in sepsis. *Chest*. 2010;138:848-855
41. X Repesse, C Charron, A Vieillard-Baron. Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78:941-948
42. K Bouferrache, A Vieillard-Baron. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:30-35

43. A Vieillard-Baron, JM Schmitt, R Augarde, JL Fellahi, S Prin, B Page, A Beauchet, F Jardin. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: Incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med.* 2001;29:1551-1555
44. D Osman, X Monnet, V Castelain, N Anguel, J Warszawski, JL Teboul, C Richard. Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009;35:69-76
45. AY Denault, F Haddad, E Jacobsohn, A Deschamps. Perioperative right ventricular dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013;26:71-81
46. N Galie, MM Hoeper, M Humbert, A Torbicki, JL Vachiery, JA Barbera, M Beghetti, P Corris, S Gaine, JS Gibbs, MA Gomez-Sanchez, G Jondeau, W Klepetko, C Opitz, A Peacock, L Rubin, M Zellweger, G Simonneau. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (esc) and the european respiratory society (ers), endorsed by the international society of heart and lung transplantation (ishlt). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-2537
47. CT Gan, JW Lankhaar, N Westerhof, JT Marcus, A Becker, JW Twisk, A Boonstra, PE Postmus, A Vonk-Noordegraaf. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007;132:1906-1912
48. S Ghio, A Gavazzi, C Campana, C Inserra, C Klersy, R Sebastiani, E Arbustini, F Recusani, L Tavazzi. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:183-188
49. CM Yu, JE Sanderson, S Chan, L Yeung, YT Hung, KS Woo. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation.* 1996;93:1509-1514
50. HC Yu, JE Sanderson. Different prognostic significance of right and left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Clin Cardiol.* 1999;22:504-512
51. J Meluzin, L Spinarova, P Hude, J Krejci, L Dusek, J Vitovec, R Panovsky. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;105:164-173
52. E Nagel, M Stuber, OM Hess. Importance of the right ventricle in valvular heart disease. *Eur Heart J.* 1996;17:829-836
53. BM Lewis, R Gorlin, HE Houssay, FW Haynes, L Dexter. Clinical and physiological correlations in patients with mitral stenosis. V. *Am Heart J.* 1952;43:Unknown
54. JS Borer, RO Bonow. Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. *Circulation.* 2003;108:2432-2438
55. F Haddad, AY Denault, P Couture, R Cartier, M Pellerin, S Levesque, J Lambert, JC Tardif. Right ventricular myocardial performance index predicts perioperative mortality or circulatory failure in high-risk valvular surgery. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:1065-1072

56. JB Young, CA Leon, HD Short, 3rd, GP Noon, EC Lawrence, HH Whisenand, CM Pratt, DA Goodman, D Weilbaecher, MA Quinones, et al. Evolution of hemodynamics after orthotopic heart and heart-lung transplantation: Early restrictive patterns persisting in occult fashion. *J Heart Transplant*. 1987;6:34-43
57. G Hausdorf, NR Banner, A Mitchell, A Khaghani, M Martin, M Yacoub. Diastolic function after cardiac and heart-lung transplantation. *Br Heart J*. 1989;62:123-132
58. JA Tallaj, JK Kirklin, RN Brown, BK Rayburn, RC Bourge, RL Benza, L Pinderski, S Pamboukian, DC McGiffin, DC Naftel. Post-heart transplant diastolic dysfunction is a risk factor for mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1064-1069
59. D Kohler, R Arnold, T Loukanov, M Gorenflo. Right ventricular failure and pathobiology in patients with congenital heart disease - implications for long-term follow-up. *Front Pediatr*. 2013;1:37
60. WE Hopkins. Right ventricular performance in congenital heart disease: A physiologic and pathophysiologic perspective. *Cardiol Clin*. 2012;30:205-218
61. CA Warnes. Adult congenital heart disease importance of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1903-1910
62. G Webb, MA Gatzoulis. Atrial septal defects in the adult: Recent progress and overview. *Circulation*. 2006;114:1645-1653
63. J Therrien, SC Siu, L Harris, A Dore, K Niwa, J Janousek, WG Williams, G Webb, MA Gatzoulis. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation*. 2001;103:2489-2494
64. BJ Mulder, HW Vliegen, EE van der Wall. Diastolic dysfunction: A new additional criterion for optimal timing of pulmonary valve replacement in adult patient with tetralogy of fallot? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24:867-870
65. SB Greenberg, CC Shah, ST Bhutta. Tricuspid valve magnetic resonance imaging phase contrast velocity-encoded flow quantification for follow up of tetralogy of fallot. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24:861-865
66. S Cullen, D Shore, A Redington. Characterization of right ventricular diastolic performance after complete repair of tetralogy of fallot. Restrictive physiology predicts slow postoperative recovery. *Circulation*. 1995;91:1782-1789
67. MS Sachdev, A Bhagyavathy, R Varghese, R Coelho, RS Kumar. Right ventricular diastolic function after repair of tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:250-255
68. MA Gatzoulis, AL Clark, S Cullen, CG Newman, AN Redington. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation*. 1995;91:1775-1781
69. C Apitz, H Latus, W Binder, A Uebing, A Seeger, C Bretschneider, L Sieverding, M Hofbeck. Impact of restrictive physiology on intrinsic diastolic right ventricular function and lusitropy in children and adolescents after repair of tetralogy of fallot. *Heart*. 2010;96:1837-1841
70. M Gewillig. The fontan circulation. *Heart*. 2005;91:839-846
71. J Rychik, DJ Goldberg. Late consequences of the fontan operation. *Circulation*. 2014;130:1525-1528

72. D Bernstein, D Naftel, C Chin, LJ Addonizio, P Gamberg, ED Blume, D Hsu, CE Canter, JK Kirklin, WR Morrow. Outcome of listing for cardiac transplantation for failed fontan: A multi-institutional study. *Circulation*. 2006;114:273-280
73. FG Lacour-Gayet, CJ Lanning, S Stoica, R Wang, BA Rech, S Goldberg, R Shandas. An artificial right ventricle for failing fontan: In vitro and computational study. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:170-176
74. SR Deshpande, KO Maher. Long term negative pressure ventilation: Rescue for the failing fontan? *World J Cardiol*. 2014;6:861-864
75. A Vonk Noordegraaf, N Galie. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2011;20:243-253
76. A Vonk-Noordegraaf, F Haddad, KM Chin, PR Forfia, SM Kawut, J Lumens, R Naeije, J Newman, RJ Oudiz, S Provencher, A Torbicki, NF Voelkel, PM Hassoun. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: Physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D22-33
77. VV McLaughlin, SP Gaine, LS Howard, HH Leuchte, MA Mathier, S Mehta, M Palazzini, MH Park, VF Tapsen, O Sitbon. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D73-81
78. M Humbert, O Sitbon, A Chaouat, M Bertocchi, G Habib, V Gressin, A Yaici, E Weitzenblum, JF Cordier, F Chabot, C Dromer, C Pison, M Reynaud-Gaubert, A Haloun, M Laurent, E Hachulla, V Cottin, B Degano, X Jais, D Montani, R Souza, G Simonneau. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156-163
79. MC van de Veerdonk, T Kind, JT Marcus, GJ Mauritz, MW Heymans, HJ Bogaard, A Boonstra, KM Marques, N Westerhof, A Vonk-Noordegraaf. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2511-2519
80. MA Borgdorff, B Bartelds, MG Dickinson, B Boersma, M Weij, A Zandvoort, HH Sillje, P Steendijk, M de Vroomen, RM Berger. Sildenafil enhances systolic adaptation, but does not prevent diastolic dysfunction, in the pressure-loaded right ventricle. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:1067-1074
81. C McCabe, PA White, SP Hoole, RG Axell, AN Priest, D Gopalan, D Taboada, R Mackenzie Ross, NW Morrell, LM Shapiro, J Pepke-Zaba. Right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic obstruction of the pulmonary artery: A pressure-volume study using the conductance catheter. *J Appl Physiol (1985)*. 2014;116:355-363
82. S Rain, ML Handoko, P Trip, CT Gan, N Westerhof, GJ Stienen, WJ Paulus, CA Ottenheijm, JT Marcus, P Dorfmueller, C Guignabert, M Humbert, P Macdonald, C Dos Remedios, PE Postmus, C Saripalli, CG Hidalgo, HL Granzier, A Vonk-Noordegraaf, J van der Velden, FS de Man. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2013;128:2016-2025
83. PS Marshall, KM Kerr, WR Auger. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2013;34:779-797
84. W Seeger, Y Adir, JA Barbera, H Champion, JG Coghlan, V Cottin, T De Marco, N Galie, S Ghio, S Gibbs, FJ Martinez, MJ Semigran, G Simonneau, AU Wells, JL Vachiery. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D109-116

85. MI Burgess, N Mogulkoc, RJ Bright-Thomas, P Bishop, JJ Egan, SG Ray. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:633-639
86. A Moorman, S Webb, NA Brown, W Lamers, RH Anderson. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart.* 2003;89:806-814
87. S Zaffran, RG Kelly, SM Meilhac, ME Buckingham, NA Brown. Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ Res.* 2004;95:261-268
88. LA Walker, PM Buttrick. The right ventricle: Biologic insights and response to disease: Updated. *Curr Cardiol Rev.* 2013;9:73-81
89. D Srivastava, EN Olson. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature.* 2000;407:221-226
90. SY Ho, P Nihoyannopoulos. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart.* 2006;92 Suppl 1:i2-13
91. F Haddad, P Couture, C Tousignant, AY Denault. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: I. Anatomy, physiology, and assessment. *Anesth Analg.* 2009;108:407-421
92. WP Santamore, LJ Dell'Italia. Ventricular interdependence: Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;40:289-308
93. E Braunwald. Chapter 239. Pericardial disease. In: DL Longo, AS Fauci, DL Kasper, SL Hauser, JL Jameson, J Loscalzo, eds. *Harrison's principles of internal medicine, 18e.* New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012.
94. J Spadaro, OH Bing, WH Gaasch, RM Weintraub. Pericardial modulation of right and left ventricular diastolic interaction. *Circ Res.* 1981;48:233-238
95. AE Baker, R Dani, ER Smith, JV Tyberg, I Belenkie. Quantitative assessment of independent contributions of pericardium and septum to direct ventricular interaction. *Am J Physiol.* 1998;275:H476-483
96. SJ Dong, ER Smith, JV Tyberg. Changes in the radius of curvature of the ventricular septum at end diastole during pulmonary arterial and aortic constrictions in the dog. *Circulation.* 1992;86:1280-1290
97. F Haddad, J Guihaire, M Skhiri, AY Denault, O Mercier, S Al-Halabi, B Vrtovec, E Fadel, RT Zamanian, I Schnittger. Septal curvature is marker of hemodynamic, anatomical, and electromechanical ventricular interdependence in patients with pulmonary arterial hypertension. *Echocardiography.* 2013
98. ME King, H Braun, A Goldblatt, R Liberthson, AE Weyman. Interventricular septal configuration as a predictor of right ventricular systolic hypertension in children: A cross-sectional echocardiographic study. *Circulation.* 1983;68:68-75
99. A Lopez-Candales, R Bazaz, K Edelman, B Gulyasy. Apical systolic eccentricity index: A better marker of right ventricular compromise in pulmonary hypertension. *Echocardiography.* 2010;27:534-538
100. T Ryan, O Petrovic, JC Dillon, H Feigenbaum, MJ Conley, WF Armstrong. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:918-927

101. Y Agata, S Hiraishi, H Misawa, S Takanashi, K Yashiro. Two-dimensional echocardiographic determinants of interventricular septal configurations in right or left ventricular overload. *Am Heart J*. 1985;110:819-825
102. GS Nelson, EY Sayed-Ahmed, CA Kroeker, YH Sun, HE Keurs, NG Shrive, JV Tyberg. Compression of interventricular septum during right ventricular pressure loading. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2639-2648
103. R Beyar, SJ Dong, ER Smith, I Belenkie, JV Tyberg. Ventricular interaction and septal deformation: A model compared with experimental data. *Am J Physiol*. 1993;265:H2044-2056
104. KJ Silverman, GM Hutchins, JL Weiss, GW Moore. Catenoidal shape of the interventricular septum in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: Two dimensional echocardiographic confirmation. *Am J Cardiol*. 1982;49:27-32
105. N Tajbakhsh, H Wu, W Xue, EM McMahon, M Belohlavek, J Liang. Motion analysis of right ventricular dysfunction under mild or moderate pressure overload caused by acute pulmonary embolism. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39:2066-2074
106. T Takamura, K Dohi, K Onishi, Y Sakurai, K Ichikawa, A Tsuji, S Ota, M Tanabe, N Yamada, M Nakamura, T Nobori, M Ito. Reversible left ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking displacement and strain imaging in patients with acute pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:792-802
107. IS Salgo, W Tsang, W Ackerman, H Ahmad, S Chandra, M Cardinale, RM Lang. Geometric assessment of regional left ventricular remodeling by three-dimensional echocardiographic shape analysis correlates with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:80-88
108. L Zhong, L Gobeawan, Y Su, JL Tan, D Ghista, T Chua, RS Tan, G Kassab. Right ventricular regional wall curvedness and area strain in patients with repaired tetralogy of fallot. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H1306-1316
109. DA Moses, L Axel. Quantification of the curvature and shape of the interventricular septum. *Magn Reson Med*. 2004;52:154-163
110. SY Yeo, L Zhong, Y Su, RS Tan, DN Ghista. A curvature-based approach for left ventricular shape analysis from cardiac magnetic resonance imaging. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47:313-322
111. EW Remme, A Opdahl, OA Smiseth. Mechanics of left ventricular relaxation, early diastolic lengthening, and suction investigated in a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H1678-1687
112. PA White, AJ Bishop, B Conroy, PJ Oldershaw, AN Redington. The determination of volume of right ventricular casts using a conductance catheter. *Eur Heart J*. 1995;16:1425-1429
113. EL Yellin, JS Meisner. Physiology of diastolic function and transmitral pressure-flow relations. *Cardiol Clin*. 2000;18:411-433
114. S Nikolic, EL Yellin, K Tamura, H Vetter, T Tamura, JS Meisner, RW Frater. Passive properties of canine left ventricle: Diastolic stiffness and restoring forces. *Circ Res*. 1988;62:1210-1222

115. EL Yellin, M Hori, C Yoran, EH Sonnenblick, S Gabbay, RW Frater. Left ventricular relaxation in the filling and nonfilling intact canine heart. *Am J Physiol.* 1986;250:H620-629
116. MS Firstenberg, NG Smedira, NL Greenberg, DL Prior, PM McCarthy, MJ Garcia, JD Thomas. Relationship between early diastolic intraventricular pressure gradients, an index of elastic recoil, and improvements in systolic and diastolic function. *Circulation.* 2001;104:I330-335
117. R Yotti, J Bermejo, JC Antoranz, MM Desco, C Cortina, JL Rojo-Alvarez, C Allue, L Martin, M Moreno, JA Serrano, R Munoz, MA Garcia-Fernandez. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112:2921-2929
118. HN Sabbah, DT Anbe, PD Stein. Can the human right ventricle create a negative diastolic pressure suggestive of suction? *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1981;7:259-267
119. Y Sun, I Belenkie, JJ Wang, JV Tyberg. Assessment of right ventricular diastolic suction in dogs with the use of wave intensity analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H3114-3121
120. R Stehle, B Iorga. Kinetics of cardiac sarcomeric processes and rate-limiting steps in contraction and relaxation. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:843-850
121. A Galinska-Rakoczy, P Engel, C Xu, H Jung, R Craig, LS Tobacman, W Lehman. Structural basis for the regulation of muscle contraction by troponin and tropomyosin. *J Mol Biol.* 2008;379:929-935
122. DL Brutsaert, FE Rademakers, SU Sys, TC Gillebert, PR Housmans. Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;28:143-163
123. M Helmes, K Trombitas, H Granzier. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circ Res.* 1996;79:619-626
124. MM LeWinter, H Granzier. Cardiac titin: A multifunctional giant. *Circulation.* 2010;121:2137-2145
125. HL Granzier, S Labeit. The giant protein titin: A major player in myocardial mechanics, signaling, and disease. *Circ Res.* 2004;94:284-295
126. M Helmes, CC Lim, R Liao, A Bharti, L Cui, DB Sawyer. Titin determines the frank-starling relation in early diastole. *J Gen Physiol.* 2003;121:97-110
127. S Rain, S Bos Dda, ML Handoko, N Westerhof, G Stienen, C Ottenheijm, M Goebel, P Dorfmueller, C Guignabert, M Humbert, HJ Bogaard, CD Remedios, C Saripalli, CG Hidalgo, HL Granzier, A Vonk-Noordegraaf, J van der Velden, FS de Man. Protein changes contributing to right ventricular cardiomyocyte diastolic dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2014;3
128. A Grutzner, S Garcia-Manyes, S Kotter, CL Badilla, JM Fernandez, WA Linke. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin n2-b unique sequence. *Biophys J.* 2009;97:825-834
129. MR Zile, DL Brutsaert. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part ii: Causal mechanisms and treatment. *Circulation.* 2002;105:1503-1508
130. PD Jobsis, H Ashikaga, H Wen, EC Rothstein, KA Horvath, ER McVeigh, RS Balaban. The visceral pericardium: Macromolecular structure and contribution to passive

mechanical properties of the left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H3379-3387

131. CS Chung, HL Granzier. Contribution of titin and extracellular matrix to passive pressure and measurement of sarcomere length in the mouse left ventricle. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50:731-739

132. DA MacKenna, JH Omens, AD McCulloch, JW Covell. Contribution of collagen matrix to passive left ventricular mechanics in isolated rat hearts. *Am J Physiol*. 1994;266:H1007-1018

133. C Witzenburg, R Raghupathy, SM Kren, DA Taylor, VH Barocas. Mechanical changes in the rat right ventricle with decellularization. *J Biomech*. 2012;45:842-849

134. PL Sánchez, ME Fernández-Santos, S Constanza, AM Climent, I Moscoso, MA González-Nicolas, R Sanz-Ruiz, H Rodriguez, SM Kren, G Garrido, JL Escalante, J Bermejo, J Elizaga, J Menarguez, R Yotti, C Pérez del Villar, M Guillem, JT Willerson, A Bernad, R Matesanz, DA Taylor, F Fernández-Avilés. Biocompatible acellular human heart matrix: A critical step toward whole heart grafts. *Biomaterials*. In Press. 2015

135. C Pérez del Villar, J Bermejo, P Martinez-Legazpi, R Yotti, ME Fernández-Santos, A Barrio, PL Sánchez, F Fernández-Avilés. Análisis de las propiedades mecánicas pasivas de matrices cardíacas humanas decelularizadas. . *Rev Esp Cardiol*. 2013;66 Supl 1:351.

136. AE Weyman, CY Choong. Left ventricle v: Diastolic function--its principles and evaluation. *Principles and practice of echocardiography*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994:721-780.

137. J Bermejo, JL Rojo-Alvarez, JC Antoranz, M Abel, IG Burwash, R Yotti, M Moreno, MA Garcia-Fernandez, KG Lehmann, CM Otto. Estimation of the end of ejection in aortic stenosis: An unreported source of error in the invasive assessment of severity. *Circulation*. 2004;110:1114-1120

138. ES Myhre, BK Slinker, MM LeWinter. Absence of right ventricular isovolumic relaxation in open-chest anesthetized dogs. *Am J Physiol*. 1992;263:H1587-1590

139. WH Gamble, JA Shaver, RF Alvares, R Salerni, PS Reddy. A critical appraisal of diastolic time intervals as a measure of relaxation in left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1983;68:76-87

140. D Triffon, BM Groves, JT Reeves, RV Ditchey. Determinants of the relation between systolic pressure and duration of isovolumic relaxation in the right ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:322-329

141. J Correia-Pinto, T Henriques-Coelho, S Magalhaes, AF Leite-Moreira. Pattern of right ventricular pressure fall and its modulation by afterload. *Physiol Res*. 2004;53:19-26

142. PD Stein, HN Sabbah, M Mazilli, DT Anbe. Effect of chronic pressure overload on the maximal rate of pressure fall of the right ventricle. *Chest*. 1980;78:10-15

143. ML Weisfeldt, HE Scully, J Frederiksen, JJ Rubenstein, GM Pohost, E Beierholm, AG Bello, WM Daggett. Hemodynamic determinants of maximum negative dp-dt and periods of diastole. *Am J Physiol*. 1974;227:613-621

144. MH Hessel, P Steendijk, B den Adel, CI Schutte, A van der Laarse. Characterization of right ventricular function after monocrotaline-induced pulmonary hypertension in the intact rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291:H2424-2430

145. JL Weiss, JW Frederiksen, ML Weisfeldt. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest.* 1976;58:751-760
146. S De Mey, JD Thomas, NL Greenberg, PM Vandervoort, PR Verdonck. Assessment of the time constant of relaxation: Insights from simulations and hemodynamic measurements. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H2936-2943
147. SJ Kovacs, JS Meisner, EL Yellin. Modeling of diastole. *Cardiol Clin.* 2000;18:459-487
148. WJ Paulus, C Tschope, JE Sanderson, C Rusconi, FA Flachskampf, FE Rademakers, P Marino, OA Smiseth, G De Keulenaer, AF Leite-Moreira, A Borbely, I Edes, ML Handoko, S Heymans, N Pezzali, B Pieske, K Dickstein, AG Fraser, DL Brutsaert. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the european society of cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28:2539-2550
149. GL Raff, SA Glantz. Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate. Evidence of load-dependent relaxation in the intact dog heart. *Circ Res.* 1981;48:813-824
150. H Matsubara, M Takaki, S Yasuhara, J Araki, H Suga. Logistic time constant of isovolumic relaxation pressure-time curve in the canine left ventricle. Better alternative to exponential time constant. *Circulation.* 1995;92:2318-2326
151. S Mossahebi, SJ Kovacs. The isovolumic relaxation to early rapid filling relation: Kinematic model based prediction with in vivo validation. *Physiol Rep.* 2014;2:e00258
152. CS Chung, SJ Kovacs. Physical determinants of left ventricular isovolumic pressure decline: Model prediction with in vivo validation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H1589-1596
153. DA Kass. Assessment of diastolic dysfunction. Invasive modalities. *Cardiol Clin.* 2000;18:571-586
154. PH Pak, L Maughan, KL Baughman, DA Kass. Marked discordance between dynamic and passive diastolic pressure-volume relations in idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1996;94:52-60
155. SC Stoica, DK Satchithananda, C Atkinson, PA White, AN Redington, M Goddard, T Kealey, SR Large. The energy metabolism in the right and left ventricles of human donor hearts across transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:503-512
156. CI Brookes, PA White, AJ Bishop, PJ Oldershaw, AN Redington, NE Moat. Validation of a new intraoperative technique to evaluate load-independent indices of right ventricular performance in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:468-476
157. WL Bloom, EB Ferris. Elastic recoil of the heart as a factor in diastolic filling. *Trans Assoc Am Physicians.* 1956;69:200-206
158. WL Bloom, EB Ferris. Negative ventricular diastolic pressure in beating heart studied in vitro and in vivo. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956;93:451-454
159. GA Brecher, AT Kissen. Relation of negative intraventricular pressure to ventricular volume. *Circ Res.* 1957;5:157-162

160. MA Borgdorff, B Bartelds, MG Dickinson, P Steendijk, M de Vroomen, RM Berger. Distinct loading conditions reveal various patterns of right ventricular adaptation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H354-364
161. TM Stamato, RS Szwarc, LN Benson. Measurement of right ventricular volume by conductance catheter in closed-chest pigs. *Am J Physiol*. 1995;269:H869-876
162. JC Woodard, CD Bertram, BS Gow. Detecting right ventricular volume changes using the conductance catheter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1992;15:2283-2294
163. SP Bell, L Nyland, MD Tischler, M McNabb, H Granzier, MM LeWinter. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. *Circ Res*. 2000;87:235-240
164. WJ Paulus, PJ Vantrimpont, MF Rousseau. Diastolic function of the nonfilling human left ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1524-1532
165. NO Fowler, C Couves, J Bewick. Effect of inflow obstruction and rapid bleeding on ventricular diastolic pressure. *J Thorac Surg*. 1958;35:532-537
166. J Wang, DS Khoury, Y Yue, G Torre-Amione, SF Nagueh. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2007;116:2580-2586
167. SJ Dong, PS Hees, CO Siu, JL Weiss, EP Shapiro. Mri assessment of lv relaxation by untwisting rate: A new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H2002-2009
168. S Puwanant, M Park, ZB Popovic, WH Tang, S Farha, D George, J Sharp, J Puntawangkoon, JE Loyd, SC Erzurum, JD Thomas. Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2010;121:259-266
169. JS Rankin, CE Arentzen, PA McHale, D Ling, RW Anderson. Viscoelastic properties of the diastolic left ventricle in the conscious dog. *Circ Res*. 1977;41:37-45
170. SD Nikolic, K Tamura, T Tamura, M Dahm, RW Frater, EL Yellin. Diastolic viscous properties of the intact canine left ventricle. *Circ Res*. 1990;67:352-359
171. P Martinez-Legazpi, J Bermejo, Y Benito, R Yotti, C Perez Del Villar, A Gonzalez-Mansilla, A Barrio, E Villacorta, PL Sanchez, F Fernandez-Aviles, JC Del Alamo. Contribution of the diastolic vortex ring to left ventricular filling. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1711-1721
172. J Bermejo, Y Benito, M Alhama, R Yotti, P Martinez-Legazpi, C Pérez del Villar, E Perez-David, A Gonzalez-Mansilla, C Santa-Marta, A Barrio, F Fernandez-Aviles, JC del Alamo. Intraventricular vortex properties in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H718-729
173. A Pasipoularides, M Shu, A Shah, MS Womack, DD Glower. Diastolic right ventricular filling vortex in normal and volume overload states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H1064-1072
174. A Pasipoularides, M Shu, A Shah, A Tucconi, DD Glower. Rv instantaneous intraventricular diastolic pressure and velocity distributions in normal and volume overload awake dog disease models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H1956-1965
175. BK Slinker, SA Glantz. End-systolic and end-diastolic ventricular interaction. *Am J Physiol*. 1986;251:H1062-1075

176. SJ Dong, AP Crawley, JH MacGregor, YF Petrank, DW Bergman, I Belenkie, ER Smith, JV Tyberg, R Beyar. Regional left ventricular systolic function in relation to the cavity geometry in patients with chronic right ventricular pressure overload. A three-dimensional tagged magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 1995;91:2359-2370
177. F Fabbiocchi, C Galli, P Sganzerla, P Montorsi, A Loaldi, N de Cesare, AL Bartorelli. Changes in right ventricular filling dynamics during left anterior descending, left circumflex and right coronary artery balloon occlusion. *Eur Heart J*. 1997;18:1432-1437
178. H Tanaka, C Tei, S Nakao, M Tahara, S Sakurai, T Kashima, T Kanehisa. Diastolic bulging of the interventricular septum toward the left ventricle. An echocardiographic manifestation of negative interventricular pressure gradient between left and right ventricles during diastole. *Circulation*. 1980;62:558-563
179. AS Pearlman, CE Clark, WL Henry, J Morganroth, SB Itscoitz, SE Epstein. Determinants of ventricular septal motion. Influence of relative right and left ventricular size. *Circulation*. 1976;54:83-91
180. JT Marcus, CT Gan, JJ Zwanenburg, A Boonstra, CP Allaart, MJ Gotte, A Vonk-Noordegraaf. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: Left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:750-757
181. HF Choi, J D'Hooge, FE Rademakers, P Claus. Influence of left-ventricular shape on passive filling properties and end-diastolic fiber stress and strain. *J Biomech*. 2010;43:1745-1753
182. SJ Sarnoff, E Berglund. Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation*. 1954;9:706-718
183. W Schramm. The units of measurement of the ventricular stroke work: A review study. *J Clin Monit Comput*. 2010;24:213-217
184. HD Millar, LE Baker. A stable ultraminiature catheter-tip pressure transducer. *Med Biol Eng*. 1973;11:86-89
185. J Baan, TT Jong, PL Kerkhof, RJ Moene, AD van Dijk, ET van der Velde, J Koops. Continuous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimensions obtained with impedance catheter. *Cardiovasc Res*. 1981;15:328-334
186. J Baan, ET van der Velde, HG de Bruin, GJ Smeenk, J Koops, AD van Dijk, D Temmerman, J Senden, B Buis. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation*. 1984;70:812-823
187. WL Maughan, AA Shoukas, K Sagawa, ML Weisfeldt. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res*. 1979;44:309-315
188. ML Dickstein, O Yano, HM Spotnitz, D Burkhoff. Assessment of right ventricular contractile state with the conductance catheter technique in the pig. *Cardiovasc Res*. 1995;29:820-826
189. PL Solda, P Pantaleo, S Perlini, A Calciati, G Finardi, MR Pinsky, L Bernardi. Continuous monitoring of right ventricular volume changes using a conductance catheter in the rabbit. *J Appl Physiol (1985)*. 1992;73:1770-1775

190. RG McKay, JR Spears, JM Aroesty, DS Baim, HD Royal, GV Heller, W Lincoln, RW Salo, E Braunwald, W Grossman. Instantaneous measurement of left and right ventricular stroke volume and pressure-volume relationships with an impedance catheter. *Circulation*. 1984;69:703-710
191. A Bishop, P White, P Groves, R Chaturvedi, C Brookes, A Redington, P Oldershaw. Right ventricular dysfunction during coronary artery occlusion: Pressure-volume analysis using conductance catheters during coronary angioplasty. *Heart*. 1997;78:480-487
192. A Bishop, P White, P Oldershaw, R Chaturvedi, C Brookes, A Redington. Clinical application of the conductance catheter technique in the adult human right ventricle. *Int J Cardiol*. 1997;58:211-221
193. W Grossman. *Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention*. 2005.
194. DJ Patel, DT Mason, J Ross, Jr., E Braunwald. Harmonic analysis of pressure pulses obtained from the heart and great vessels of man. *Am Heart J*. 1965;69:785-794
195. BJ Gersh, CE Hahn, C Prys-Roberts. Physical criteria for measurement of left ventricular pressure and its first derivative. *Cardiovasc Res*. 1971;5:32-40
196. PA White, RR Chaturvedi, AJ Bishop, CI Brookes, PJ Oldershaw, AN Redington. Does parallel conductance vary during systole in the human right ventricle? *Cardiovasc Res*. 1996;32:901-908
197. C Cortina, J Bermejo, R Yotti, MM Desco, D Rodriguez-Perez, JC Antoranz, JL Rojo-Alvarez, D Garcia, MA Garcia-Fernandez, F Fernandez-Aviles. Noninvasive assessment of the right ventricular filling pressure gradient. *Circulation*. 2007;116:1015-1023
198. R Yotti, J Bermejo, Y Benito, R Sanz-Ruiz, C Ripoll, P Martinez-Legazpi, C Perez del Villar, J Elizaga, A Gonzalez-Mansilla, A Barrio, R Banares, F Fernandez-Aviles. Validation of noninvasive indices of global systolic function in patients with normal and abnormal loading conditions: A simultaneous echocardiography pressure-volume catheterization study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:164-172
199. R Yotti, J Bermejo, MM Desco, JC Antoranz, JL Rojo-Alvarez, C Cortina, C Allue, H Rodriguez-Abella, M Moreno, MA Garcia-Fernandez. Doppler-derived ejection intraventricular pressure gradients provide a reliable assessment of left ventricular systolic chamber function. *Circulation*. 2005;112:1771-1779
200. C McCabe, PA White, BS Rana, D Gopalan, B Agrawal, J Pepke-Zaba, SP Hoole. Rv functional assessment: Have new techniques supplanted the old faithful conductance catheter? *Cardiol Rev*. 2014
201. S Gondi, H Dokainish. Right ventricular tissue doppler and strain imaging: Ready for clinical use? *Echocardiography*. 2007;24:522-532
202. MF Nageh, HA Kopelen, WA Zoghbi, MA Quinones, SF Nagueh. Estimation of mean right atrial pressure using tissue doppler imaging. *Am J Cardiol*. 1999;84:1448-1451, A1448
203. L Sundereswaran, SF Nagueh, S Vardan, KJ Middleton, WA Zoghbi, MA Quinones, G Torre-Amione. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart transplantation by tissue doppler imaging. *Am J Cardiol*. 1998;82:352-357

204. K Okumura, C Slorach, D Mroczek, A Dragulescu, L Mertens, AN Redington, MK Friedberg. Right ventricular diastolic performance in children with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: Correlation of echocardiographic parameters with invasive reference standards by high-fidelity micro-manometer catheter. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014
205. LE Sade, O Gulmez, S Eroglu, A Sezgin, H Muderrisoglu. Noninvasive estimation of right ventricular filling pressure by ratio of early tricuspid inflow to annular diastolic velocity in patients with and without recent cardiac surgery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:982-988
206. BB Hoffman. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.*; 2001.
207. B Lambermont, A Ghuysen, P Kolh, V Tchana-Sato, P Segers, P Gerard, P Morimont, D Magis, JM Dogne, B Masereel, V D'Orio. Effects of endotoxic shock on right ventricular systolic function and mechanical efficiency. *Cardiovasc Res*. 2003;59:412-418
208. B Lambermont, P Kolh, O Detry, P Gerard, R Marcelle, V D'Orio. Analysis of endotoxin effects on the intact pulmonary circulation. *Cardiovasc Res*. 1999;41:275-281
209. C Zaragoza, C Gomez-Guerrero, JL Martin-Ventura, L Blanco-Colio, B Lavin, B Mallavia, C Tarin, S Mas, A Ortiz, J Egido. Animal models of cardiovascular diseases. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:497841
210. PP Lelovas, NG Kostomitsopoulos, TT Xanthos. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2014;53:432-438
211. N Milani-Nejad, PM Janssen. Small and large animal models in cardiac contraction research: Advantages and disadvantages. *Pharmacol Ther*. 2014;141:235-249
212. G Bode, P Clausen, F Gervais, J Loegsted, J Luft, V Noguez, J Sims. The utility of the minipig as an animal model in regulatory toxicology. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2010;62:196-220
213. CR Raetz, C Whitfield. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem*. 2002;71:635-700
214. R Schmidhammer, E Wassermann, P Germann, H Redl, R Ullrich. Infusion of increasing doses of endotoxin induces progressive acute lung injury but prevents early pulmonary hypertension in pigs. *Shock*. 2006;25:389-394
215. M Schwarzl, S Seiler, M Wallner, D von Lewinski, S Huber, H Maechler, P Steendijk, S Zelzer, M Truschnig-Wilders, B Obermayer-Pietsch, A Lueger, BM Pieske, H Post. Mild hypothermia attenuates circulatory and pulmonary dysfunction during experimental endotoxemia. *Crit Care Med*. 2013;41:e401-410
216. A Pasipoularides. Clinical assessment of ventricular ejection dynamics with and without outflow obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:859-882
217. KA Brown, RV Ditchey. Human right ventricular end-systolic pressure-volume relation defined by maximal elastance. *Circulation*. 1988;78:81-91
218. LJ Dell'Italia, RA Walsh. Application of a time varying elastance model to right ventricular performance in man. *Cardiovasc Res*. 1988;22:864-874
219. MK Karunanithi, J Michniewicz, SE Copeland, MP Feneley. Right ventricular preload recruitable stroke work, end-systolic pressure-volume, and dp/dtmax-end-

diastolic volume relations compared as indexes of right ventricular contractile performance in conscious dogs. *Circ Res.* 1992;70:1169-1179

220. S Brimiouille, P Wauthy, P Ewalenko, B Rondelet, F Vermeulen, F Kerbaul, R Naeije. Single-beat estimation of right ventricular end-systolic pressure-volume relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1625-1630

221. RH Byrd, RB Schnabel, GA Shultz. Approximate solution of the trust region problem by minimization over two-dimensional subspaces. *Mathematical Programming.* 1988;40:247-263

222. TF Coleman, A Verma. A preconditioned conjugate gradient approach to linear equality constrained minimization. *Computational Optimization and Applications.* 2001;20:61-72

223. TF Coleman, YY Li. A reflective newton method for minimizing a quadratic function subject to bounds on some of the variables. *SIAM Journal on Optimization.* 1996;6:1040-1058

224. SM Mijailovich, X Li, JC del Alamo, RH Griffiths, V Kecman, MA Geeves. Resolution and uniqueness of estimated parameters of a model of thin filament regulation in solution. *Comput Biol Chem.* 2010;34:19-33

225. MP Do Carmo. *Geometría diferencial de curvas y superficies.* Alianza Editorial, S.A.; 1995.

226. JJ Koenderink, AJ Van Doorn. Surface shape and curvature scales. *Image and Vision Computing.* 1992;10:557-564

227. R Core Team. *R: A language and enviroment for statistical computing.* Vienna, Austria; 2013.

228. H Wickham. *Ggplot2: Elegant graphics for data analysis.* Springer New York; 2009.

229. D Bates, M Maechler, B Bolker, S Walter. *Lme4: Linear mixed-effects models using s4 classes.* 2014

230. D Edwards, JJ Berry. The efficiency of simulation-based multiple comparisons. *Biometrics.* 1987;43:913-928

231. JM Bland, DG Altman. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1--correlation within subjects. *BMJ.* 1995;310:446

232. JM Bland, DG Altman. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1:307-310

233. A Pasipoularides, M Shu, A Shah, S Silvestry, DD Glower. Right ventricular diastolic function in canine models of pressure overload, volume overload, and ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H2140-2150

234. DA Kass, MR Wolff, CT Ting, CP Liu, MS Chang, W Lawrence, WL Maughan. Diastolic compliance of hypertrophied ventricle is not acutely altered by pharmacologic agents influencing active processes. *Ann Intern Med.* 1993;119:466-473

235. R Yotti, J Bermejo, Y Benito, JC Antoranz, MM Desco, D Rodriguez-Perez, C Cortina, T Mombiela, A Barrio, J Elizaga, F Fernandez-Aviles. Noninvasive estimation of the rate of relaxation by the analysis of intraventricular pressure gradients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4:94-104

236. C Yerebakan, C Klopsch, S Niefeldt, V Zeisig, B Vollmar, A Liebold, E Sandica, G Steinhoff. Acute and chronic response of the right ventricle to surgically induced pressure and volume overload--an analysis of pressure-volume relations. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:519-525
237. H Ashikaga, JW Covell, JH Omens. Diastolic dysfunction in volume-overload hypertrophy is associated with abnormal shearing of myolaminar sheets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2603-2610
238. J Correia Pinto, T Henriques-Coelho, R Roncon-Albuquerque, Jr., AF Leite-Moreira. Differential right and left ventricular diastolic tolerance to acute afterload and *ncx* gene expression in wistar rats. *Physiol Res*. 2006;55:513-526
239. H Senzaki, DA Kass. Analysis of isovolumic relaxation in failing hearts by monoexponential time constants overestimates lusitropic change and load dependence: Mechanisms and advantages of alternative logistic fit. *Circ Heart Fail*. 2010;3:268-276
240. EP Chen, DM Craig, HB Bittner, RD Davis, P Van Trigt. Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998;97:1606-1612
241. HN Sabbah, DT Anbe, PD Stein. Negative intraventricular diastolic pressure in patients with mitral stenosis: Evidence of left ventricular diastolic suction. *Am J Cardiol*. 1980;45:562-566
242. A Lopez-Candales. Determinants of an abnormal septal curvature in chronic pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2014
243. MA Sciancalepore, F Maffessanti, AR Patel, M Gomberg-Maitland, S Chandra, BH Freed, EG Caiani, RM Lang, V Mor-Avi. Three-dimensional analysis of interventricular septal curvature from cardiac magnetic resonance images for the evaluation of patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:1073-1085
244. P Lurz, R Puranik, J Nordmeyer, V Muthurangu, MS Hansen, S Schievano, J Marek, P Bonhoeffer, AM Taylor. Improvement in left ventricular filling properties after relief of right ventricle to pulmonary artery conduit obstruction: Contribution of septal motion and interventricular mechanical delay. *Eur Heart J*. 2009;30:2266-2274
245. SV Konstantinides, A Torbicki, G Agnelli, N Danchin, D Fitzmaurice, N Galie, JS Gibbs, MV Huisman, M Humbert, N Kucher, I Lang, M Lankeit, J Lekakis, C Maack, E Mayer, N Meneveau, A Perrier, P Pruszczyk, LH Rasmussen, TH Schindler, P Svitil, A Vonk Noordegraaf, JL Zamorano, M Zompatori. 2014 esc guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the european society of cardiology (esc) endorsed by the european respiratory society (ers). *Eur Heart J*. 2014
246. CT Gan, S Holverda, JT Marcus, WJ Paulus, KM Marques, JG Bronzwaer, JW Twisk, A Boonstra, PE Postmus, A Vonk-Noordegraaf. Right ventricular diastolic dysfunction and the acute effects of sildenafil in pulmonary hypertension patients. *Chest*. 2007;132:11-17
247. R Beyar. Heart inefficiency in pulmonary hypertension: A double jeopardy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:758-759

248. CA Beltrami, N Finato, M Rocco, GA Feruglio, C Puricelli, E Cigola, F Quaini, EH Sonnenblick, G Olivetti, P Anversa. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation*. 1994;89:151-163
249. TA Marino, RL Kent, CE Uboh, E Fernandez, EW Thompson, Gt Cooper. Structural analysis of pressure versus volume overload hypertrophy of cat right ventricle. *Am J Physiol*. 1985;249:H371-379
250. G Tarone, JL Balligand, J Bauersachs, A Clerk, L De Windt, S Heymans, D Hilfiker-Kleiner, E Hirsch, G Iaccarino, R Knoll, AF Leite-Moreira, AP Lourenco, M Mayr, T Thum, CG Tocchetti. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: A position paper from the working group on myocardial function of the european society of cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:494-508
251. RA Quaife, PE Christian, EM Gilbert, FL Datz, K Volkman, MR Bristow. Effects of carvedilol on right ventricular function in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;81:247-250
252. MA Borgdorff, B Bartelds, MG Dickinson, P Steendijk, RM Berger. A cornerstone of heart failure treatment is not effective in experimental right ventricular failure. *Int J Cardiol*. 2013
253. E Grunig, H Tiede, EO Enyimayew, N Ehlken, HJ Seyfarth, E Bossone, A D'Andrea, R Naeije, H Olschewski, S Ulrich, C Nagel, M Halank, C Fischer. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013;128:2005-2015
254. DA Morris, M Gailani, A Vaz Perez, F Blaschke, R Dietz, W Haverkamp, C Ozcelik. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:886-897
255. MA Burke, DH Katz, L Beussink, S Selvaraj, DK Gupta, J Fox, S Chakrabarti, AJ Sauer, JD Rich, BH Freed, SJ Shah. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7:288-299
256. K Steding-Ehrenborg, M Carlsson, S Stephensen, H Arheden. Atrial aspiration from pulmonary and caval veins is caused by ventricular contraction and secures 70% of the total stroke volume independent of resting heart rate and heart size. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33:233-240